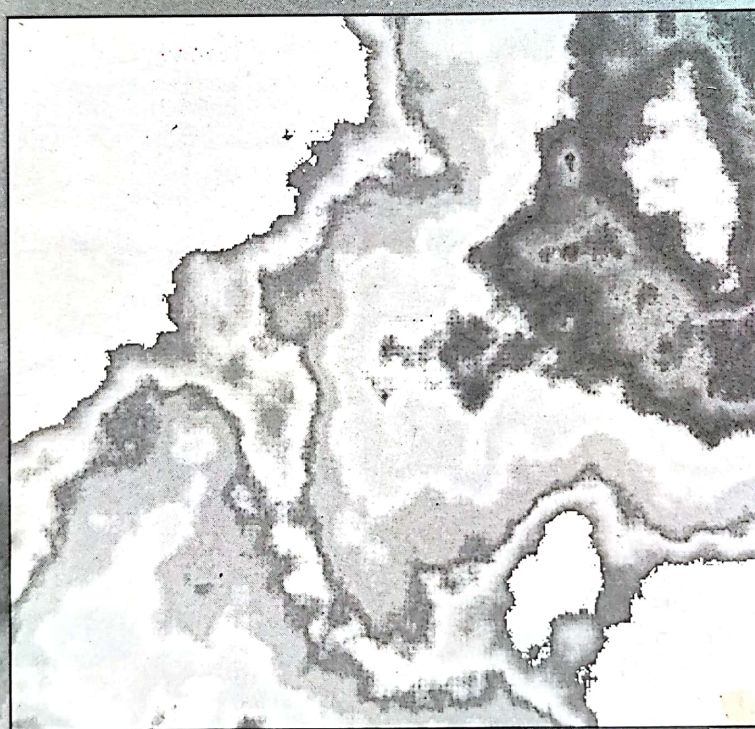


Rodica ANGHEL

I. BĂLĂNESCU

CANCERUL COLULUI UTERIN



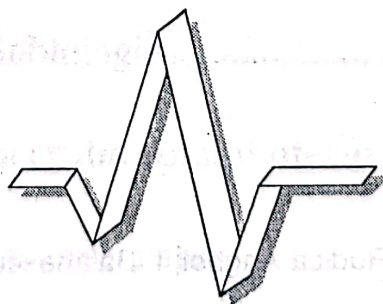
Editura Medicală AMALTEA

Institutul Oncologic București

Șef de Lucrări Dr. Rodica ANGHEL

Prof. Dr. Ion BĂLĂNESCU

Cancerul colului uterin



Editura Medicală AMALTEA

București, 1996

coperta: M.C. Popescu-Drânda
fotocompoziție: Claudiu Georgescu
tehoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus
paginare: Ana Magdalena Zainea
corectură: Daniela Popescu

redactor: M.C. Popescu-Drânda
consilier editorial: Iuliana Cârstoiu

editori: M.C. Popescu-Drânda, Cristian Cârstoiu

Cancerul colului uterin

Cancerul colului uterin / Rodica Anghel, I. Bălănescu
ISBN 973-97507-4-5
© 1996 – Editura Medicală AMALTEA
P.O.Box 9-27, 72100, București

Toate drepturile asupra acestei ediții sînt rezervate Editurii Medicale AMALTEA.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în orice formă, fără permisiunea
scrisă a Editurii Medicale AMALTEA.

CUPRINS

Introducere	pag. 6
Cap.1. Elemente de epidemiologie	pag. 7
Cap.2. Anatomie oncologică	pag. 18
Cap.3. Istoria naturală a cancerului colului uterin	pag. 22
Cap.4. Oncogenele și antioncogenele asociate cu cancerul colului uterin	pag. 30
Cap.5. Depistarea cancerului colului uterin și a leziunilor de graniță	pag. 36
Cap.6. Elemente de diagnostic în cancerul colului uterin	pag. 40
Cap.7. Clasificarea stadială a cancerului colului uterin	pag. 91
Cap.8. Elemente de radiobiologie	pag. 104
Cap.9. Tratamentul cancerului colului uterin	pag. 124
Cap.10. Chemoprolifaxia cancerului colului uterin	pag. 187
Bibliografie	pag. 190

Introducere

Cancerul de col uterin este o boală cronică gravă, de mare importanță medico-socială, cu evoluție foarte severă, atunci când este depistată în stadii avansate.

Importanța problemei rezultă din faptul că neoplasmul colului uterin reprezintă una din principalele cauze de deces a populației feminine. Acesta ocupă locul al doilea, ca frecvență, în cadrul maladiei canceroase la femeie, pe primul loc situându-se cancerul sânului (excluzând cancerul pielii nemelanocitic).

În fiecare an sunt diagnosticate, în lumea întreagă, aproximativ 465.000 de noi cazuri de cancer invaziv ale colului uterin (aproximativ 15% din cazurile noi de cancer la femeie) și 200.000 de decese datorate acestei maladii (34).

În 1988, în România, cancerul sferei genitale, alături de cancerul glandei mamare, constituia 40% din totalitatea cauzelor de deces prin cancer.

În ceea ce privește repartitia pe localizări, la ambele sexe, cancerul colului uterin ocupă locul 5, după cancerul plămânului, stomacului, sânului și intestinului gros, reprezentând 7,3% din toate cazurile de boală. El reprezintă cea mai frecventă localizare a neoplasmelor sferei genitale feminine; datele epidemiologice arată că 86,6% din cancerele sferei genitale sunt localizate la nivelul colului uterin, 4,9% la nivelul ovarului, 4,2% endometru și miometru, 2,5% vulvă, 1,7% vagin și numai 0,1% la nivelul trompelor.

Ponderea deceselor datorate cancerului colului uterin, față de totalitatea deceselor la femeie, oscilează între 1,8% în Franța și 12,2% în România. Au mai fost înregistrate procente crescute, în jur de 7%, în Portugalia și Polonia.

În 1993, mortalitatea prin cancerul colului uterin a fost în România de 13,88‰, iar incidența a fost de 24‰ (datele au fost luate din laboratorul de metodologie IOB).

Cancerul colului uterin însumează 44% din totalul cancerelor genitale feminine, din punct de vedere al mortalității, fapt ce justifică eforturile depuse pe plan național și internațional pentru studierea acestei maladii. În plus, problema este dificilă și din punct de vedere economic, dacă avem în vedere cheltuielile anuale de tratament pentru fiecare caz de cancer al colului uterin, care, în Australia, se ridică la cca. 8600 USD, fiind necesar, prin urmare, un minimum de 4 miliarde USD pe an pentru a trata toate bolnavele de pe glob atinse de această boală (26). Colul uterin se poate examina cu ușurință clinic, colposcopic și citologic. În mod normal, toate aceste investigații, ar trebui să conducă la descoperirea maladiei în faze incipiente (stadiul 0), care, după cum se știe, este vindecabil 100%. Din nefericire, la noi în țară, depistarea cancerului colului uterin în stadii curabile este nesatisfăcătoare.

În plus, chiar dacă diagnosticul este stabilit în faza invazivă, boala nu ar trebui să depășească stadiul I. Părerile privind tratamentul acestei localizări sunt foarte diverse și adesea contradictorii, ceea ce crează confuzie, atât la nivelul populației feminine, cât și în lumea medicală.

Pentru aceste motive, lucrarea de față încearcă să stabilească modalități de descoperire și diagnostic în stadii incipiente ale cancerului colului uterin, cât să și propună opțiuni terapeutice (protocoale terapeutice) adaptate pentru fiecare caz în parte, ținând seama de experiența acumulată în Institutul Oncologic București și de unele noi achiziții în domeniul asocierilor terapeutice.

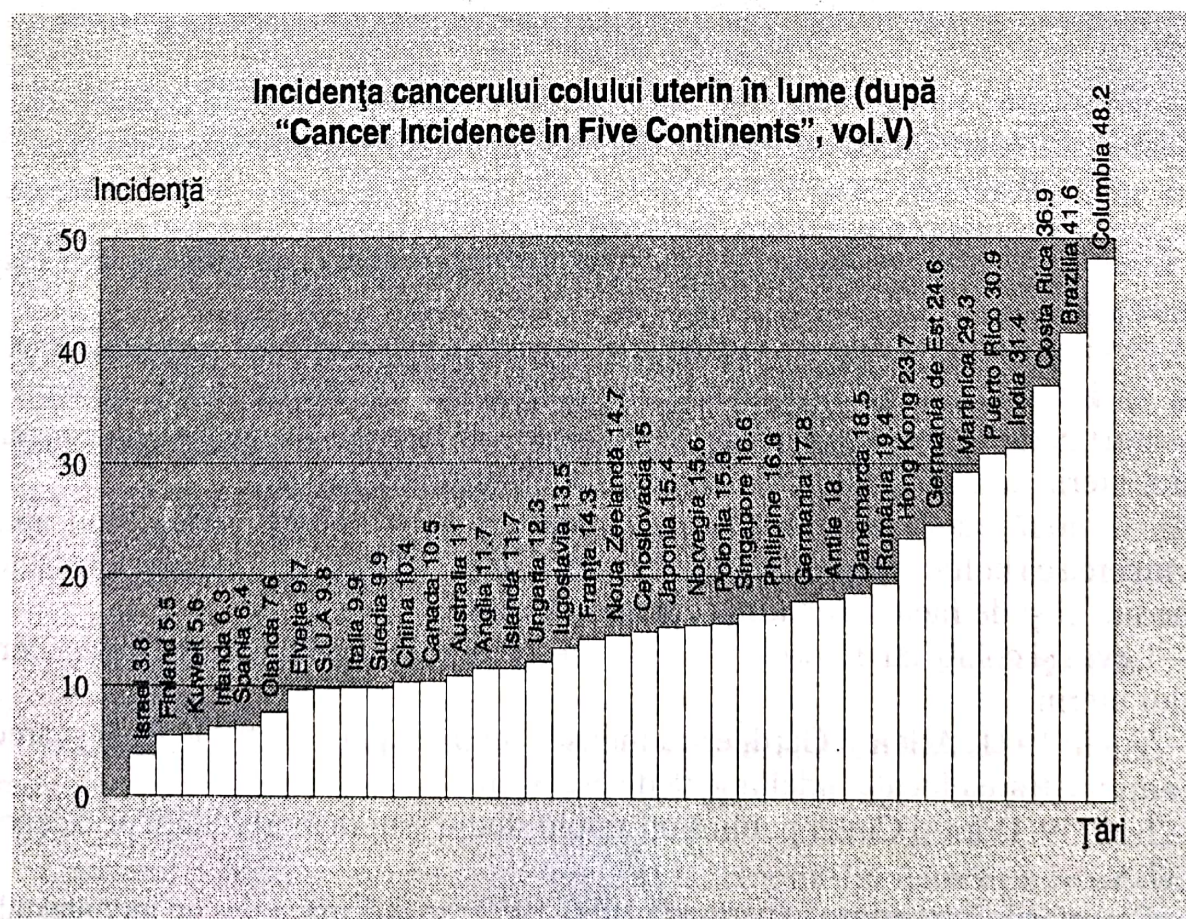
Capitolul 1. Elemente de epidemiologie

Boala canceroasă reprezintă una dintre cele mai complexe și dificile probleme ale patologiei umane. În ultimii zeci de ani, maladia a înregistrat o creștere importantă și a devenit a doua cauză de deces, constituind în unele țări proporții impresionante de peste 25% din totalitatea deceselor (Anglia, Danemarca, Ungaria, Germania) (104).

Și în țara noastră, începând cu anul 1978, mortalitatea datorită cancerului a devenit o a doua cauză de deces, după bolile cardiovasculare. Decesele datorate cancerului reprezintă 13,0% din totalul deceselor de toate cauzele.

Raportat la celelalte țări din Europa, România înregistrează indicatori medii, intermediari între țările dezvoltate și țările în curs de dezvoltare (104).

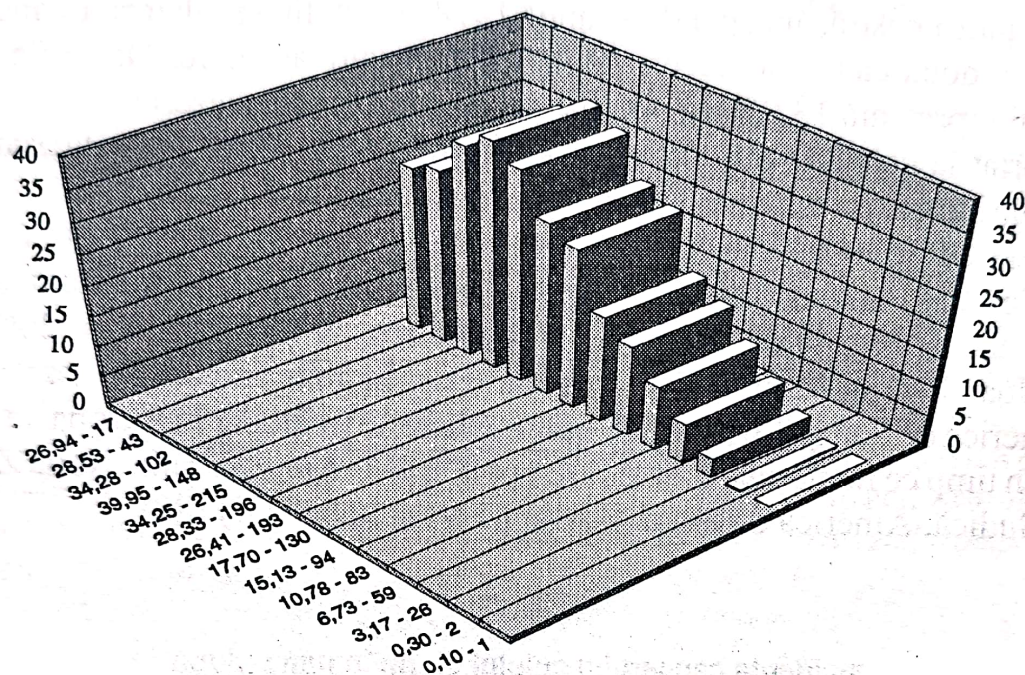
În ceea ce privește distribuția geografică a cancerului colului uterin, au fost studiate de către Parkin și colab. 24 de zone geografice. În urma studiului, a rezultat că ratele cele mai înalte de cancer al colului uterin, cu frecvențe între 20% și 30% (față de doar 15% în restul lumii), sunt întâlnite în zone în curs de dezvoltare din Asia, America de Sud și Africa. Rate intermediare se întâlnesc în Europa de Est, Vest și Nord, în timp ce ratele cele mai reduse pot fi întâlnite în Australia, Noua Zeelandă, Europa Sudică, America de Nord și Asia de Vest (tabel 1.1).(88).



Tabel 1.1. Incidența cancerului colului uterin în lume.

Analiza repartiției teritoriale pentru țara noastră evidențiază cei mai crescuți indicatori de incidență și mortalitate în județele Arad, Bihor, Cluj, Mureș, Timișoara, Sibiu și municipiul București. România se situează, din nefericire, printre țările europene cu mortalitate crescută datorită acestei localizări a cancerului, respectiv 12,63% (tabel 1.2).

Mortalitatea datorată cancerului colului uterin în România pe grupe de vârstă



Tabel 1.2. Mortalitatea datorată cancerului colului uterin în România pe grupe de vârstă.

Studiile de epidemiologie ale cancerului colului uterin au parcurs trei etape istorice mari:

I. Primele observații sunt făcute de Rigoni-Stern la mijlocul secolului XIX și arată că incidența bolii este mai mare la femeile căsătorite decât la femeile necăsătorite, fiind aproape absentă la călugărițe; din acest punct de vedere, cancerul colului uterin se află în corelație inversă cu neoplasmul mamar.

II. O nouă etapă în cercetări este inițiată în jurul anului 1940, când apare convingerea că bolile cronice, inclusiv cancerul, sunt condiționate nu numai de factori de mediu, ci și de factori sociali și epidemiologici.

– Levin și colab. au descris în 1941 posibilitatea asocierii sifilisului cu cancerul colului uterin.

– Tot în 1941, Allen și Gardner au indus leziuni neoplazice cervicale la șoareci, prin administrarea locală îndelungată de estrogeni.

– În 1959, Dorn și Cutler publică un amplu studiu asupra morbidității prin cancer în S.U.A.

– Cercetările întreprinse în perioada 1950-1959 reconfirmă, ca pe un incontestabil factor de risc, observația lui Rigoni-Stern cu privire la căsătorie (Gagnon - 1950;

Towne - 1955; Taylor și colabl. - 1959). Acest factor este disecat în componentele lui primare: vârsta la căsătorie și debutul vieții sexuale; igiena sexuală deficitară; carcinogenitatea posibilă a smegmei și rolul protector al circumciziei.

III. Al treilea curent ia naștere în jurul anului 1960 și pleacă de la recunoașterea actului sexual (debutul său precoce și parteneri multipli) ca fiind important în stabilirea riscului. Există și posibilitatea transmiterii de la partener a unui agent carcinogen.

În concluzie, la ora actuală, cauzele cancerului de col uterin nu sunt cunoscute, fiind recunoscuți, în schimb, factorii favorizanți care se pot sistematiza în:

- factori aparținând mediului înconjurător;
- factori ce țin de gazdă.

Majoritatea acestor factori acționează complex, concomitent sau succesiv.

1.1. Factori aparținând mediului înconjurător

1.1.1. Mediul

Chiar dacă în ansamblu, la nivelul ariei noastre geografice, mai există deosebiri între mediul urban și cel rural privind factorii care ar putea avea un rol în etiologia cancerului de col uterin, la ora actuală, este recunoscut faptul că nu există diferențe semnificative ale incidenței între mediul urban și cel rural.

1.1.2. Rolul igienei genitale și sexuale deficitare. (Rolul poluării sexuale)

Așa cum am arătat, încă din anul 1840, Rigoni-Stern a remarcat că femeile cu viață sexuală absentă sau mai redusă au o incidență foarte scăzută a cancerului de col.

În 1966, Stadler nu a reușit să culeagă din toată literatura de specialitate decât 12 cazuri de cancer cervical la virgine. Pe de altă parte, este demonstrată incidența crescută a cancerului de col la femeile cu numeroși parteneri (Keighley - 1968; Moghisi - 1968). În 1969, Martinez remarcă cea mai crescută incidență de pe glob în Puerto-Rico, recunoscut pentru promiscuitatea vieții sexuale.

În S.U.A., cancerul de col uterin este de 4 ori mai frecvent la prostituate, decât la celelalte femei și este doar excepțional la femeile celibatate (Lange - 1987)

Numeroși autori au indicat o incidență foarte scăzută a cancerului colului uterin la anumite populații, grupuri etnice și religioase, la care viața sexuală este legată de anumite practici și obiceiuri rituale:

- Haentzel-Hillhouse în 1959 la evreice;
- Khmet în 1963 la musulmane;
- Leon și colab. în 1964 la anumite secte adventiste;
- Cross și colab. în 1970 la secta protestantă "Amish", foarte puritană;
- Gardner și Lyon în 1977 la mormoni.

Incidența mai este scăzută la femeile japoneze, probabil datorită imunității ereditare sau circumciziei partenerilor și unei mai bune igiene genitale (Lange - 1987).

Cancerul colului uterin este mai frecvent la femeile din Africa de Nord decât la femeile europene sau evreice americane, probabil datorită igienei mai bune a ultimelor (Lange - 1987).

Concluzia majorității acestor studii este recunoașterea existenței unui factor comun carcinogen, probabil un agent viral sau chimic (Lange - 1987), transmisibil prin contact sexual în condiții de igienă precară.

1.1.3. Comportamentul sexual masculin

Dacă un agent transmisibil sexual este responsabil pentru cel puțin unele cazuri de cancer al colului uterin, este de așteptat o legătură între comportamentul sexual masculin și cancerul colului uterin. Există un număr de observații care vin să confirme această asocieră. În primul rând, există legătura între cancerul penisului și cancerul colului uterin: riscul de cancer al colului la femeile al căror soț suferă de un cancer al penisului este de 3 până la 6 ori mai mare decât la celelalte femei. În al doilea rând, femeile măritate cu bărbați, ale căror foste soții aveau un cancer al colului, au prezentat un risc de 2 ori mai mare la contractarea maladiei. În al treilea rând, în analiza mortalității cancerului colului uterin din Anglia și Țara Galilor, Beral (13) a stabilit o relație între un risc crescut de cancer al colului la femei și anumite meserii ale soților lor, care presupuneau o anumită mobilitate (șoferi, pescari, marinari, etc.). În al patrulea rând, există un risc evident crescut de contractare a maladiei pentru femeile monogame sexual, dar al căror soț are mai multe parteneri sexuale (21).

Skegg și colab. au arătat că în țări cu o incidență ridicată a cancerului, dar cu o tradiție a virginității premaritale și o fidelitate maritală la femei (de ex. Indonezia musulmană), o sursă de transmitere a cancerului colului uterin la aceste femei este frecventarea de către soții lor a prostituatelor. (Aceasta ar putea explica ratele anormal de ridicate ale cancerului colului în aceste țări).

Un studiu efectuat de Casper asupra morbidității populațiilor din Israel și S.U.A. arată că incidența cancerului de col uterin la evreice este de 10 ori mai mică decât la populația albă din S.U.A. și de 30 ori mai mică decât la populația portorică.

În 1950, Bleich emite ipoteza carcinogenității smegmei. În opoziție, alte studii arată o incidență mică a cancerului cervical și la femeile perse din India, caracterizate prin anumite obiceiuri și parteneri sexuali fără circumcizie.

În 1973, Rotkin ridică serioase obiecțiuni împotriva circumciziei ca factor de protecție față de cancerul cervical.

Investigații mai recente au arătat că soțiile bărbaților la care s-a efectuat circumcizia au avut un risc semnificativ scăzut pentru cancerul colului uterin (Kjaer și colab. 1991). Prin urmare, pentru determinarea precisă a rolului circumciziei, sunt necesare, în continuare, studii bine documentate.

S-a mai susținut și ipoteza acțiunii carcinogenetice posibile a spermei (Reid, Coppleson - 1964, 1967), care să producă o mutație la nivelul celulelor epiteliale prin imixțiunea acizilor nucleici și a celor doi genomi, ceea ce ar putea declanșa procesul carcinogenetic.

În concluzie, carcinogenitatea smegmei nu a fost dovedită.

1.1.4. Rolul factorilor virali și bacterieni

În conturarea acestei ipoteze, un rol important l-au avut unele observații premergătoare.

În organismul uman există două stări de boală neoplazică benignă, despre care se susține că sunt de origine virală: verucile și condiloamele acuminate. În 1951, Strauss și colaboratorii găsesc în aceste stări corpi eozinofilici intra-nucleari, pe care îi consideră incluziuni virale. Alți autori confirmă aceste date prin studii de microscopie electronică.

În 1959, Ayre descrie "*halo cell*" ca o manifestare a unei acțiuni virale în leziunile premaligne ale colului uterin.

În ultimii ani, ipoteza etiologiei virale a fost susținută de tot mai numeroase studii, la ora actuală atenția concentrându-se asupra grupului herpes simplex cu cele două tipuri: I - oral; II - genital, și asupra virusurilor umane papilloma, tipurile 16 și 18.

Virusurile papilloma umane (HPV) sunt considerate printre factorii cu cea mai mare responsabilitate etiologică. Ele sunt, în mod obișnuit, găsite în tractul genital al bărbaților și femeilor, iar infecția se manifestă sub forma de Condyloma acuminata (atribuită infecției cu HPV tip 6, 11, 34, 39, 41-44, 51-55). Aceste leziuni sunt observate, în general, la nivelul tractului genital extern și, mai rar, la nivelul vaginului și colului uterin. Remarcarea Condylomei acuminata prin forma ei plată, inversată, ca și exofitică la nivelul colului, sugerează că prevalența clinică a acestei infecții poate fi mai ridicată, decât a fost inițial apreciată. Tehnicile recente de hibridizare cu ADN au arătat că ADN-ul viral poate fi, de asemenea, identificat la nivelul celurilor normal histologice.

Relatări despre cazuri de cancer în care s-au utilizat tehnici de hibridizare au indicat că tipurile 16 și 18 HPV sunt frecvent întâlnite, în timp ce tipurile 30-35 HPV doar ocazional în neoplazia intraepitelială cervicală și în leziunile invazive. Ratele de prevalență a infecției cu HPV tipurile 16 și 18 sunt mai ridicate în cazul carcinomului cervical invaziv, față de colul normal și CIN. Prevalența infecției cu tipurile 6 și 11 HPV pare a fi ceva mai ridicată în neoplazia cervicală intraepitelială, decât în cancerul invaziv.

Alte studii sugerează că HPV tip 16 și 18 sunt relativ mai frecvente în neoplaziile intraepiteliale cervicale grad II și III, față de gradul I și că tipurile 6 și 11 HPV sunt relativ mai frecvente în neoplazia intraepitelială cervicală grad I. Aceleași tipuri de HPV sunt prezente atât în adenocarcinomul colului, cât și în carcinomul scuamos (136). Infecția HPV poate fi, de asemenea, asociată cu o progresie mai rapidă a CIN.

Toate aceste rezultate nu indică o asociere cauzală între infecția HPV și cancerul colului uterin. Diferențele observate în prevalențele HPV între grupuri s-ar putea datora, cel puțin parțial, diferențelor altor caracteristici relevante ale subiecților, cum ar fi vârsta și comportamentul sexual, strâns legate de cancerul colului uterin.

Unele studii au arătat că rata prevalenței infecției herpetice este mai ridicată la bolnave decât la martore și că incidența de vârf a infecției herpetice precede în medie cu 10 ani leziunile cervicale preinvazive și cu 20 de ani pe cele invazive.

Referitor la infecția herpetică cercetările au vizat următoarele direcții:

- depistarea infecției herpetice la diferite grupuri de populație, citologic și/sau serologic;

– demonstrarea răspândirii infecției herpetice prin contact sexual. Aceste studii au stabilit că prevalența infecției herpetice este direct proporțională cu gradul de promiscuitate genitală și sexuală;

– demonstrarea asocierii infecției herpetice cu cancerul cervical și leziunile care îl premerg.

Din 1966 până la începutul anilor '80, virusul *herpes simplex* tip 2 (HSV-2) a fost considerat ca agentul infecțios cel mai probabil implicat în cancerul colului uterin. Majoritatea dovezilor proveneau din studii efectuate în diverse arii geografice și relatau o prevalență ridicată a anticorpilor HSV-2 în serul bolnavilor, față de martore.

Coroborând toate aceste date, în 1973 Rotkin emite ipoteza carcinogenezei cervicale "multistadiale":

- declanșarea oncogenezei printr-un carcinogen viral, la vârstă tânără;
- perioada de latență de 15-20 de ani, în care leziunile sunt staționare sau chiar involuează în funcție de anumite condiții;
- cancerizarea propriu-zisă, prin participarea unui factor cocancerigen promotor, care, din nou, poate fi o infecție herpetică.

Există rezultate ale unui număr restrâns de studii de urmărire care au apreciat riscul de cancer cervical la femei cu sau fără markeri de infecție HSV-2. Primele studii au efectuat analize asupra 14 paciente cu carcinom "*in situ*" și au comparat lotul cu un grup de peste 1000 de femei. După o perioadă de urmărire de 1 la 8 ani a fost remarcată o creștere de 7 ori a carcinomului "*in situ*" la femeile prezentând anticorpi HSV-2. Rezultate similare au fost obținute la un grup de 871 femei, detectate serologic, citologic și virologic ca fiind infectate cu HSV-2, față de un grup de 562 femei fără anticorpi HSV-2 (125). Un alt studiu efectuat în Canada pe un grup de 23.000 femei a indicat un risc dublu de contractare a cancerului colului uterin printre femeile cu anticorpi HSV-2. Pe de altă parte, două studii recente nu au relatat nici o legătură între cancerul colului și anticorpii HSV-2 (136). Unul dintre aceste studii a fost considerat cea mai sigură dovadă împotriva acestei asocieri, dar o examinare mai atentă a datelor arată riscuri relative de 2,3 pentru cancer "*in situ*" și de 5,2 pentru cancerul invaziv (bazate doar pe studiul a 11 și, respectiv, 3 cancere).

În ultimii ani, a crescut din nou interesul pentru această problemă, datorită numărului mare de infecții genitale cu HSV-2 și datorită posibilelor explicații asupra absenței markerilor HSV-2 în țesutul canceros (34).

Mai recent, a fost remarcată legătura dintre infecția cu HIV și detectarea modificărilor citologice legate de HPV (Feringold și colab.-1990). Este posibil ca studierea imunosupresiei indusă de HIV să poată clarifica legătura dintre imunitatea mediată celular, infecția cu HIV și neoplazia cervicală.

Studiile efectuate au implicat și alți agenți infecțioși:

- citomegalovirusurile (Diosi-1967; Alexander-1970) (10);
- *chlamydia* (Schachter și colab. -1982) (120);
- mycoplasma (P.P.L.O.- *pleuro-pneumonia like organism*);
- trichomoniasa (Slattery și colab. -1989) (157;126);
- gonoreea (Herrero și colab. -1990) (122).

Studiile efectuate în ultimii ani consideră mai puțin probabilă o corelație etiologică directă a acestora cu cancerul cervical, dar se confirmă rolul lor de indicator (covariabilă) al poluării sexuale.

1.1.5. Rolul carcinogen posibil al sexualității “*per se*”

Majoritatea studiilor au arătat o legătură între cancerul colului uterin și starea maritală, paritate și chiar indicatori ai unei activități sexuale promiscuitare, cum ar fi vârsta primului act sexual și numărul partenerilor.

Putem detalia:

a. Debutul precoce al vieții sexuale.

Studii majore efectuate asupra mai multor populații diferite găsesc, invariabil, că un procent mai ridicat de bolnave decât martore au avut debutul vieții sexuale sub 20 de ani.

b. Vârsta la prima căsătorie.

Este un parametru care nu poate fi mistificat.

Studii efectuate pe diverse populații raportează fără echivoc o proporție mult mai mare de căsătorii precoce (sub 20 de ani) la bolnavele cu cancer în raport cu martorele.

Anumite studii efectuate asupra femeilor musulmane sau negre găsesc diferențe neglijabile, dacă s-a luat în considerare vârsta de 20 de ani; în schimb, pentru aceleași populații, diferențele devin semnificative, atunci când se consideră ca placă turnantă vârsta de 17 sau 15 ani (până la un raport de 1,6). În aceste studii s-a ținut cont că, în medie, populația de culoare se maturizează genital la vârste mai tinere și are debutul vieții sexuale în medie cu câțiva ani mai devreme decât populația albă.

Această concordanță a tendințelor arătată de studii pe populații foarte diferite, definește vârsta la primul contact sexual ca pe o variabilă cu caracter discriminant în stabilirea populației de risc.

Peters și colab. (99) au relatat că intervalul dintre menarhă și primul act sexual pare a fi mai important decât vârsta primului act sexual, legând mai degrabă riscul cancerului colului uterin de vârsta “sexuală”, decât de vârsta cronologică.

c. Căsătorii multiple.

Majoritatea autorilor arată un exces mediu de 70-80 % în favoarea bolnavelor, în raport cu martorele.

Riscul de apariție al neoplaziei intraepiteliale al colului uterin și al cancerului invaziv al colului uterin crește odată cu numărul partenerilor sexuali. Acest efect pare a fi independent de vârsta primului act sexual, fumat și de utilizarea contraceptivelor orale. Efectul diminuează, se pare, în cazul cancerului colului, față de neoplazia intraepitelială a colului uterin. Rezultate asemănătoare au fost obținute pentru adenocarcinomul colului uterin. Efectul vârstei la care a avut loc primul act sexual nu este diferit între cancerul invaziv și neoplazia intraepitelială a colului uterin. Rezultate asemănătoare au fost obținute pentru adenocarcinomul colului uterin. Efectul vârstei la care a avut primul act sexual nu este diferit între cancerul invaziv și neoplazia intraepitelială a colului uterin.

Dovezi recente sugerează că numărul de parteneri sexuali și vârsta la care a avut loc primul act sexual sunt factori de risc independenți pentru cancerul colului uterin, chiar dacă ei se confundă în mod inevitabil.

O explicație a acestei observații este faptul că colul adolescent poate fi mai susceptibil la influențele carcinogene datorită efectelor hormonale și metaplaziei (124).

d. Frecvența coitului.

Este un parametru greu de analizat. Teoretic, ar putea fi luat în considerare numai în măsura în care frecvența crescută ar putea oferi posibilitatea sporită pentru un purtător masculin de a transporta un agent cancerigen pe colul uterin.

e. Instabilitatea maritală și despărțirile.

Dacă se studiază frecvența relațiilor sexuale instabile, diferențele între bolnave și martore sunt foarte variate. În 1973, Rotkin este de părere că acest parametru nu merită să fie luat în considerare.

f. Practici perverse ale coitului vaginal (Pereyra-1961).

Acest parametru este neconcludent.

Din cele expuse, un factor incontestabil de risc este debutul precoce al vieții sexuale; explicația ar putea fi lipsa unei maturități complete a mucoasei cervicale, ceea ce o face mai receptivă la diferitele noxe.

1.1.6. Rolul nașterilor, avorturilor și al asistenței obstetrice deficitare

a. Numărul nașterilor.

În general, legătura dintre paritate și cancerul colului a fost neglijată datorită presupusei corelații a sarcinii cu factorii de risc sexuali. Totuși, în studii mai recente a fost găsită o asociere cu multiparitatea. Unul dintre aceste studii realizate în patru țări din America Latină a remarcat o creștere de 4 ori a riscului după 14 sau mai multe sarcini, la care se adaugă riscurile pe care le implică vârsta primului act sexual, numărul de parteneri, intervalul de la ultimul test Papanicoclaui și prezența sau absența unei educații în acest sens.(26).

La noi în țară, studii pe un lot de 1000 de bolnave și 500 de martore nestandardizate au arătat că procentul nuligestelor a fost la bolnave de două ori mai mic decât la martore.(30).

În prezent, se consideră că excesul în favoarea bolnavelor la capitolul multiparitate poate fi legat tot de debutul mai precoce al activității sexuale, de unde și numărul crescut de sarcini și nașteri.

Unii autori consideră că de fapt calitatea precară a asistenței la naștere, pe fondul unui col uterin biologic imatur (la femeile foarte tinere) sunt elemente care conferă o stare de risc crescut de îmbolnăvire legat de puerperalitate.

b. Avorturile.

În această privință, nu se stabilesc diferențe semnificative între bolnave și martore.

c. Metode anticoncepționale locale.

Nu se poate stabili nici o corelație statistic valabilă cu incidența cancerului cervical. Totuși tipul obstructiv de contracepție apare în mod net a fi un element protector față de cancerizare (Terris și Oalman, Boyd și Doll, Wright și colab.).

De aici s-ar putea deduce că o barieră protectoare împiedică agentul carcinogen să ajungă la col, de unde și incidența mai scăzută a cancerului colului la femeile care folosesc metode anticoncepționale locale.

Unele studii au remarcat efectul protector al spermicidelor locale, mai puternic decât protecția oferită de metode mecanice; de aici rezultă posibilitatea ca proprietățile virucidale ale anumitor spermicide să ofere protecție (126).

1.2. Factori ce țin de gazdă

1.2.1. Rolul factorilor endocrini

Riscul de cancer al colului apare în adolescență și continuă pînă în jurul vârstei de 50 de ani. Aceasta sugerează posibilitatea ca hormonii reproductivi să fie implicați în producerea lui, deși sunt posibile și alte explicații. Printre acestea, există și posibilitatea ca anticoncepționalele orale să poată influența cancerul genital (organele genitale reproductive).

Încă din 1938, Gardner demonstrează că administrarea prelungită de estrogeni ar induce cancere ale colului uterin la șoareci (la care această localizare neoplazică nu apare în mod spontan).

În 1963, Boyd socotește sarcina și nașterea ca un factor posibil de risc, nu atât prin factorul local, traumatic cicatricial, care poate lipsi, ci mai mult prin stimularea hormonală legată de evoluția sarcinii.

Pincus, în 1967, a indus un cancer al colului uterin cu metilcolantren. El consideră că estrogenii au inhibat rata carcinogenezei.

În 1966, Kaminetzky desprinde concluzii absolut opuse, susținând că estrogenii au un efect de promovare a displaziei.

Ebner și colab. au indus o carcinogeneză chimică, în care folosirea concomitentă a unui progestativ de sinteză a acționat, de asemenea, ca un agent protector.

Rolul hormonilor steroizi în potențarea anomaliilor epiteliale cervicale la animalele de experiență este nesigur.

În acest context, trebuie apreciat rolul anticoncepționalelor orale (progestativo-estrogenice) în eventuala potențare sau inducere a carcinogenezei. Studii pe loturi mari de bolnave (Melamed și colab.-1969; Ribbo, Keebler și Wied-1971) nu au adus date convingătoare.

Studiile efectuate din 1970 aduc ca elemente noi, pe lângă citologie și calcul statistic, colposcopia și biopsia (Dallenbach-1971; Guhr-1972; Mestwerdt-1973; Holzer-1973).

Aceste studii confirmă efectul incontestabil al anticoncepționalelor hormonale asupra epiteliului cervical, dar rolul acestora în carcinogeneza cervicală rămâne o problemă deschisă.

Un studiu efectuat la *Royal College of General Practitioners Oral Contraception* a arătat că riscul relativ al carcinomului invaziv al colului a fost de 1,8, iar pentru carcinomul "in situ" a fost de 2,9 (34).

Interesante sunt studiile care vizează statusul endocrin al femeii și încercările de evaluare a riscului diferențiat în funcție de: vârsta apariției menarhei și a menopauzei, durata perioadei de activitate genitală, durata, intervalul și regularitatea ciclurilor.

Se consideră că la bolnavele de cancer al colului uterin este mai frecvent întâlnit un grad de întârziere în instalarea menopauzei, de unde rezultă o prelungire relativă a perioadei de activitate genitală și, mai ales, a duratei premenopauzei, perioadă de furtună hormonală, care ar putea fi incriminată în pregătirea terenului pentru apariția cancerului invaziv.

1.2.2. Rolul vârstei

Majoritatea studiilor epidemiologice sunt unanime în a considera că repartizarea cancerului cervical pe grupe de vârstă urmează o curbă ascendentă începând cu decada 20-29 de ani, cu un maximum în decada 45-54 de ani, după care descrește ceva mai lent decât a urcat.

În procesul de cancerizare a colului uterin, vârsta ca factor intrinsec acționează nu numai prin tulburările hormonale de o deosebită varietate din perioada premenopauzei, ci și prin modificările structurale legate de procesul de involuție și senescență biologică a organului.

1.2.3. Rolul factorilor genetici-familiali

a. În ceea ce privește factorul familial, anumite studii (Nilson-Clemensen-1957; Harvald și Hauge-1963) arată că nu a existat coincidența cancerului cervical la gemene și nici o implicație posibilă a unui factor familial.

b. Anumite studii arată că modificările genetice pot apărea mult înaintea celor histologice, ceea ce ar putea permite, teoretic deplasarea precocității diagnosticului până la nivelul subcelular cromozomial.

În ultima vreme, s-a reușit să se stabilească fizionomia unor "tipuri de populație", cu un risc crescut de îmbolnăvire ("*high risk populations*"), noțiune de mare însemnătate pentru organizarea economică și eficace a profilaxiei, depistării și a diagnosticului precoce în cancerul colului uterin.

1.2.4. Rolul fumatului

În 1977, Winkellestein a apreciat că fumatul poate fi una dintre cauzele cancerului colului uterin. De atunci, legătura dintre fumat și cancer a fost constant observată. Studiile recente evidențiază această legătură, independent de comportamentul sexual. Situația este plauzibilă, întrucât componenți ai tutunului și un înalt nivel de mutagenicitate au fost găsite în mucusul cervical, sugerând un eventual mecanism biologic în apariția acestui tip de cancer.

Există dovezi care atestă faptul că fumatul predispune la infecție cu virusul uman *papilloma*. Daling și colab. (34) au remarcat un risc relativ de 3,7 la femeile fumătoare, față de cele nefumătoare. Această asocieră este independentă de numărul de parteneri sexuali și de folosirea contraceptivelor orale. Similar, Brisson și colaboratorii au găsit o legătură între fumat și *condyloma* colului, confirmat

histologic. Legătura este independentă de numărul de parteneri sexuali și de vârsta primului contact sexual. În schimb, Herrero și colab. nu au putut dovedi nici o legătură între fumat și prezența ADN-ului *papilloma* virusului uman în celulele cervicale, dar au remarcat că fumatul provoacă creșterea riscului de cancer al colului uterin la cei infectați cu virusul uman *papilloma*. Este plauzibil faptul că fumatul poate crește riscul de infecție cu *papilloma* virusul uman, întrucât acest factor supresează funcția imună. De asemenea, imunosupresia de alte cauze este asociată cu *Condyloma acuminatum* și cancerul colului. Prin urmare, fumatul joacă un rol în etiologia cancerului uterin, probabil în interacțiune cu infecția cu virusul uman *papilloma*.

Mai recent, riscul de cancer al colului este asociat cu fumatul pasiv, la fel ca și fumatul activ, independent de numărul de parteneri sexuali; studiul necesită confirmarea (83).

1.2.5. Dieta

A fost studiat și rolul statusului nutrițional în riscul de apariție a cancerului cervical.

Numeroase studii au evidențiat efectul protector al vitaminei C, față de cancerul colului uterin (117). Marschall și colab. au eșuat în găsirea acestui efect, dar, în schimb, au evidențiat efectul protector al beta-carotenului (83). La Vecchia și colab. au determinat o asociere inversă între conținutul de beta-caroten și cancerul colului (78). Alți cercetători au găsit asociații inverse între concentrațiile sângelui sau consumul de retinol și această maladie. A fost, de asemenea, stabilit un efect protector al acidului folic împotriva cancerului colului uterin.

Mai recent, Werreault și colab. au stabilit că ingestia crescută de legume verzi și galbene și sucuri de fructe contribuie la reducerea riscului cancerului colului (149).

Prin urmare, pe baza acestor studii, este acceptat faptul că ingestia de fructe și legume poate oferi un efect protector împotriva cancerului colului uterin, datorită conținutului în vitamina C și beta-caroten.

1.2.6. Imunosupresia

A fost remarcată o frecvență mai ridicată a neoplaziei intraepiteliale cervicale la femeile care au primit medicamente imunosupresive după un transplant renal. Riscul de cancer al colului în asocierea transplant renal-cancer este de 4,7. Faptul că imunosupresia crește sau nu riscul de cancer al colului uterin rămâne încă neclar pentru acest moment.

Concluzii:

În epidemiologia cancerului colului uterin există încă un număr ridicat de aspecte neclare.

Faptul că acesta este legat de activitatea sexuală, de debutul vieții sexuale, de numărul de parteneri și de starea de igienă este un fapt cert.

Ceilalți factori de risc analizați urmează a fi sau nu confirmați de studii ulterioare.

Capitolul 2. Anatomia oncologică

Colul uterin reprezintă partea inferioară a uterului. În raport cu inserția sa vaginală, este împărțit într-o porțiune superioară sau supravaginală și o porțiune inferioară sau vaginală.

Porțiunea vaginală a colului uterin este de formă cilindroconică și prezintă o suprafață externă, exocolul, și o suprafață internă, endocolul. Exocolul este acoperit de o mucoasă cu epiteliu malpighian, care se continuă cu mucoasa vaginală, iar endocolul este tapisat cu un epiteliu cilindric, care se continuă cu cel al endometrului din corpul uterin.

Epiteliul malpighian al exocolului în zona sa de joncțiune cu epiteliul cilindric al endocolului, este sediul cel mai frecvent al cancerului colului uterin (90%).

Din punct de vedere anatomo-topografic, colul uterin este situat în cavitatea pelviană, în centrul cadrului osos al bazinului, între vezica urinară și rect.

Mentținerea poziției anatomice a colului uterin este posibilă grație țesutului conjunctiv înconjurător, cunoscut sub denumirea *retinaculum uterin*, care prin părțile sale de condensare conjunctivo-vasculară, fixează colul uterin de pereții pelvisului.

Pentru fiecare jumătate laterală a cavității pelviene, *retinaculum uterin* prezintă trei părți de condensare conjunctivo-vasculară: *pars media*, *pars posterior* și *pars anterior*.

Partea mijlocie a *retinaculum*ului uterin se găsește la baza ligamentelor largi ale uterului și reprezintă cel mai important și mai puternic element de fixare al colului uterin, cunoscut în anatomie sub denumirea de ligamentele cardinale ale lui Mackenroth, în care se află pediculul uterin. Aceste ligamente conțin artera și venele uterine, precum și cele mai importante colectoare limfatice.

Parametrele se continuă proximal cu țesutul lax din ligamentele largi ale uterului, și distal, până la planșeul ridicătorilor anali, cu *paracolposul* puternic vascularizat cu ramuri din vasele hipogastrice.

Fiecare parametru este parcurs în sens cranio-caudal de ureterul homolateral printr-un traiect oblic dorso-ventral, împărțindu-l în pedicul supraureteral și pedicul subureteral.

Pediculul supraureteral conține artera uterină, vena uterină supraureterală, colectoarele limfatice, ganglionul limfatic descris de Lucas-Championniere, precum și porțiunea supraureterală din ligamentul vezico-uterin, denumită și pedicul al cornului vezical sau paracist, care conține ramurile vezicale ale vaselor uterine.

Pediculul subureteral, orientat în planul medio-frontal al cavității pelviene, conține vene mari, uterine, artere vezicale inferioare, artere cervico-vaginale și filete vezicale din plexul nervos hipogastric.

Partea posterioară a *retinaculum*ului uterin este formată de ligamentele utero-sacrate care conțin vasele utero-sacrate și o cantitate redusă de colectoare limfatice.

Partea anterioară a *retinaculum*ului uterin, constituită din condensarea țesutului conjunctivo-vascular situat între colul uterin, vezică și simfiza pubiană, este

cunoscută sub denumirea de ligamentele vezico-uterine și conține arterele vezicale inferioare (din hipogastrice), precum și plexurile venoase satelite.

2.1. Limfaticele colului uterin și ganglionii limfatici tributari

Rețeaua limfoganglionară a uterului reprezintă calea principală de diseminare a procesului malign-uterin.

Teritoriul limfatic al anexelor împreună cu fundul uterin drenează în ganglionii juxtaaortici într-o proporție de 75%, ganglionii iliaci externi-8,4% și, simultan, în ambele grupe ganglionare-16,6%.

Teritoriul limfatic al corpului uterin drenează simultan spre ambele grupe ganglionare mai sus menționate în proporție de 52,6% și separat, în exclusivitate, în ganglionii iliaci externi-32,4% și în ganglionii juxtaaortici-15%.

Teritoriul limfatic al colului uterin și al treimii superioare a vaginului drenează mai ales în ganglionii iliaci externi și cei hipogastrici.

Variabilitatea proporțiilor de drenaj în ganglionii limfatici tributari se explică prin existența anastomozelor dintre cele trei teritorii limfatice, iar în cazul proceselor maligne care pot bloca căile normale de drenaj limfatic, se explică posibilitatea invaziei în etape nesuccesive a stațiilor ganglionare, prin dezvoltarea căilor vicariante retro - sau anterograde.

Ținând seama de posibilitățile exerezei chirurgicale în limitele radicalității, ganglionii limfatici tributari colului uterin au fost sistematizați (Chiricuță, 1957) în două zone ganglionare, despărțite printr-un plan frontal, care trece prin bifurcația celor două artere iliace și vârful coccisului; zona ganglionară anterioară și zona ganglionară posterioară.

Zona ganglionară anterioară prezintă cel mai mare interes pentru tratamentul chirurgical radical, deoarece grupele ganglionare din această zonă reprezintă prima stație de recepție a limfei și pot fi, sistematic și în totalitate, extirpate. Această zonă ganglionară cuprinde:

a. grupa iliacă externă, care manșonează vasele iliace externe și este formată dintr-un lanț extern, un lanț mijlociu, din care ganglionul proximal de la bifurcația iliacă a fost descris de Cuneo și Marcille, un lanț intern, din care ganglionul din fosa obturatorie a fost descris de Leveuf-Godard și un lanț posterior situat pe fața posterioară a vaselor iliace externe;

b. o parte din grupa iliacă internă (hipogastrică), situată imediat sub bifurcație, care este fuzionată cu ganglionul superior al lanțului ganglionar mijlociu iliac extern, formând ganglionul lui Cuneo și Marcille, anterior descris;

c. ganglionul arterei uterine, descris de Lucas Championniere, situat la încrucișarea arterei uterine cu ureterul, care este un ganglion mic și inconstant.

Zona ganglionară posterioară cuprinde a doua stație ganglionară, formată din grupa iliacă primitivă, grupa hipogastrică, grupa promontoriană și grupa sacrată, precum și a treia stație ganglionară constituită din grupa aortică. Această zonă ganglionară nu prezintă interes practic, fiind greu abordabilă chirurgical, iar evidarea ei se soldează cu tulburări și infirmități grave, de ordin urologic, digestive sau vasculare, care grevează prognosticul normal sau vital al bolnavelor.

2.2. Vascularizația uterului

Sursa arterială principală o reprezintă cele două artere uterine situate lateral simetric în parametre, ramuri ale arterelor hipogastrice.

Originea lor este fie directă din trunchiurile hipogastrice, fie, mai frecvent, dintr-o colaterală comună cu artera ombilicală. Artera uterină se termină cu artera tubară internă, care se anastomozează cu artera ovariană, precum și cu artera ovariană care se continuă cu ramura terminală a arterei ovariene.

Artera uterină prezintă ramuri colaterale numeroase pentru colul și corpul uterin, iar la nivelul crossei sale furnizează trei sau patru artere vezico-vaginale. De asemenea, o colaterală în apropierea colului uterin se anastomozează cu artera ligamentului rotund. Topografic, artera uterină este situată la origine pe planșeul fosetei ovariene, imediat sub artera ombilicală. La nivelul crossei sale, artera uterină este situată la 1,5 cm distanță de fundul de sac vaginal, unde dă ramuri vezico-vaginale și încrucișează ureterul pe fața sa anterioară, luând apoi direcția ascendentă pe fața laterală a uterului.

La nivelul încrucișării sale cu ureterul, artera uterină împreună cu ramurile sale vezico-vaginale, venele plexiforme care manșonează arterele, precum și ureterul, sunt înglobate în țesutul conjunctiv dens pericervical, care formează parametrul. Spre deosebire de vasele sanguine care aderă intim la țesutul conjunctiv al parametrului, ureterul, fixat numai la vezică, se lasă ușor liberat la acest nivel, cu excepția unei mici arteriole uretrale care-l fixează și necesită uneori ligaturarea ei, dacă are un calibru mai mare.

Venele ovariene tubare, ale ligamentului rotund și ale uterului formează un plex bogat în jurul arterei uterine în grosimea ligamentului larg, mai ales la baza sa. Faptul că acest plex venos "coafează" vezica, domul vaginal și rectul, explică de ce în momentul ciclului menstrual sau a unei staze venoase (inflamații, tumoră) se produc tulburări funcționale manifestate prin frecvența micțiunilor și tenesme anorectale. Venele colectoare ale plexului intraligamentar sunt venele uterine care se varsă în venele hipogastrice, venele ligamentului rotund care ajung la vena femorală prin vena epigastrică și venele ovariene (plexul pampiniform), situate în plexul lombo-ovarian care ajung în vena cavă inferioară de partea dreaptă și în vena renală stângă de partea stângă.

Fiind lipsite de valvule, sunt deseori sediul dilatațiilor varicoase, mai frecvente pe partea stângă

2.3. Sistemul nervos

Plexul neuro-vegetativ al vaselor și organelor pelviene provine din plexul hipogastric. Plexul sau ganglionul nervos hipogastric, cunoscut și sub numele de ganglionul lui Frankenhauser se găsește de fiecare parte a pereților latero-pelviene, la nivelul inserției parietale a parametrelor, în dreptul joncțiunii colpo-cervicale. Plexul hipogastric își are originea din pediculul simpatic postero-superior, format din nervii presacrați, pediculul simpatic postero-mijlociu, provenit din ganglionii I, II, III, sacrat și din pediculul parasimpatic postero-inferior, provenit din rădăcinile anterioare ale nervilor rahidieni sacrați, II, III și IV, având originea în centrul parasimpatic al măduvei lombo-sacrate.

Nervii vezicii urinare și ai ureterului își au originea exclusiv din plexul hipogastric, printr-un pedicul superior provenit din plexul periureteral și unul inferior, provenit din plexul vezico-vaginal.

Pediculul nervos superior al vezicii urinare formează un plex care însoțește pe de o parte artera ombilicală, iar pe de altă parte, manșonează ureterul în interiorul tecii sale proprii vasculo-conjunctive (teaca lui Waldayer). Pentru acest motiv se evită atât secționarea arterei ombilicale, cât și mai ales lezarea adventiceii periureterale în cursul mobilizării sale din parametru.

Pediculul nervos inferior al vezicii urinare ajunge la vezică atât pe traiectul arterelor vezicale, cât și pe cel al pereților laterali ai bazinului, la nivelul inserției parietale a ligamentelor utero-sacrate și a parametrelor, motiv pentru care nu trebuie extirpată jumătatea externă a acestor ligamente. Totuși, în cazuri extreme, plexul hipogastric poate fi extirpat numai unilateral, cunoscut fiind rolul compensator al plexului nervos opus lăsat indemn.

Plexul neuro-vegetativ utero-ovarian este în mare parte independent de plexul hipogastric și se continuă spre plexul solar lombo-ovarian și cel renal.

2.4. Raporturile colului uterin cu vezica, rectul și ureterul

Fundul de sac peritoneal recto-uterin (Douglas) coboară până la treimea inferioară a colului uterin, în timp ce fundul de sac vaginal posterior urcă până la treimea superioară a colului uterin. Datorită acestei dispoziții anatomice, rectul este practic bine apărat prin două bariere împotriva extensiei directe a tumorilor maligne ale colului uterin. Spre deosebire de rect, vezica urinară este mai expusă la invazia procesului malign al colului uterin, deoarece are un contact anatomic direct cu acesta.

În privința ureterului, acesta nu necesită o mobilizare chirurgicală, cu excepția segmentului său din parametru, unde trebuie secționată, nu smulsă, mica arteră ureterală provenită din crosă arterei uterine. În rest, este imperios necesar a respecta integritatea tecii sale vasculo-nervoasă, de mare importanță pentru inervația vezicii și dinamica ureterului. Hidronefroza poate fi, uneori, consecința lezării tecii proprii a ureterului.

Capitolul 3. Istoria naturală a cancerului colului uterin

Tranziția de la carcinomul "*in situ*" la cancerul invaziv este un punct crucial în dezvoltarea cancerului colului uterin. Experiența clinică subliniază faptul că primele stadii ale invaziei au un prognostic mai bun decât cancerul invaziv, ceea ce justifică criteriile de diagnostic separate între cancerul preinvaziv și invaziv. Dincolo de problemele clinice și de diagnostic, stadiul invaziv precoce are anumite particularități morfologice. Legătura prea strânsă între cancerul preinvaziv și invaziv, face imposibilă abordarea lor separată.

Numeroase studii statistice, citohistologice, histoenzimologice, citogenetice și experimentale din ultimii 30 de ani au demonstrat potențialul biologic al displaziilor și valoarea lor de precursori ai cancerului uterin. A fost relevat faptul că între displazii, carcinomul intraepitelial și carcinomul invaziv există o relație incontestabilă. Ea constă în posibilitatea evoluției progresive a leziunilor displazice, până la constituirea carcinomului intraepitelial și transformarea acestuia în cancer invaziv (Neiburgs-1963; Richart-1966; De Brux-1971; Burghardt-1973; Nelson și colab.-1975; Dexeus și colab.-1977; Novak și Woodurff-1979; Coppleson-1981).(2).

Aceste concluzii au reactualizat și demonstrat totodată justetea noțiunii de precancer, formulată de Victor Babeș în 1886.

Condițiile de precancer indică adesea un înalt risc genetic sau congenital. Ele se definesc ca o stare biologică, histologică și/sau clinică, prezentând o tendință anormal de ridicată de evoluție către un cancer, fără a exista însă nici un element cunoscut care să exprime legătura cu un factor cancerigen. Sunt incluse în această categorie numeroase anomalii:

- prezența oncogenelor activate în materialul genetic celular [Paul J.,1984];
- anomalii cromozomiale cum ar fi trisomia 21, sindromul Klinefelter și diverse deleții;
- afecțiuni genetice transmise cu riscul apariției unui cancer de aproape 100% (polipoza rectocolică familială, *xeroderma pigmentosum*); afecțiuni genetice cu un risc mai mic, cum ar fi neurofibromatoza Recklinghausen; sindroamele cancerelor familiale multiple;
- disgeneziile, cum ar fi disgenezia testiculară, care însoțește adesea criptorhidia;
- disembrioplaziile, care constau în alterări ale organogenezei cu malpoziție așa cum este teratomul mediastinal;
- distrofiile, care constau în anomalii de nutriție tisulară, așa cum este mastoza fibrochistică sau kraurosisul vulvar;
- tumori benigne cum ar fi adenoamele, polipii, papiloamele, șvanoamele.

În cancerul colului uterin, ectropionul este o condiție de precancer în măsura în care este sediul unei metaplazii, pe care se poate dezvolta o displazie. Același lucru este valabil și pentru cicatricile cervicale.

Infecțiile cervico-vaginale, în special cervicitele, reprezintă un factor principal favorizant. Infecțiile cu *Herpes virus 2* și, adesea infecțiile cu virusul papova

(responsabil de apariția condiloamelor cervicale), constituie o condiție importantă de precancer. Adesea, leziunile condilomatoase sunt confundate cu displaziile ușoare sau medii. Riscul evoluției spre o leziune displazică și neoplazică este strâns legat de *papyloma* virusul 16 și 18.

Leziunile precanceroase sunt rezultatul unei acțiuni carcinogene externe sau endogene bine determinată. Ele constituie o etapă preliminară a bolii canceroase manifestată sub forma unei anomalii histologice, de la care cancerul se poate dezvolta mai frecvent decât într-un țesut normal. Leziunile precanceroase sunt adesea difuze și multifocale, constituind mărturia unei alterări a materialului genetic al celulei. Sunt bine definite din punct de vedere histologic, în timp ce descrierea clinică este ambiguă. Din punct de vedere histologic, leziunile precanceroase sunt hiperplazia cu toate variantele ei, metaplazia care corespunde transformării morfologice a unui epiteliu diferențiat într-un alt tip de epiteliu (cel mai adesea, se întâlnește metaplazia epidermoidă a unui epiteliu glandular) și displazia, anomalie epitelială dobândită, care corespunde unei diferențieri structurale și funcționale a celulelor. Anomaliile celulare și arhitecturale corespunzătoare displaziilor sunt observate în țesutul adult în curs de reparare, în mod special în țesuturile metaplazice, dar și în cele ortoplazice. Termenul de displazie a fost creat pentru descrierea leziunilor observate la nivelul colului uterin, dar, ulterior, el a fost aplicat pentru toate epiteliiile și pentru unele țesuturi conjunctive. Displaziile sunt clasificate în 3 grade de gravitate crescândă de la 1 la 3 (displazie ușoară, moderată și severă). Gradul 3 (displazia severă) este adesea confundat cu carcinomul "*in situ*" sau carcinomul intrepitelial, care reprezintă un stadiu mai evoluat a unei leziuni precanceroase epiteliale. Carcinomul "*in situ*" este o proliferare malignă în interiorul stratului epitelial, care nu distruge membrana bazală, deci, fără contact cu sistemul vascular și fără nici un risc de metastazare. Cercetările foarte recente de imunohistochimie au demonstrat că în apropierea zonelor de carcinom "*in situ*" apar modificări de calibru, mai ales ale capilarelor sanguine, fără a fi vorba de vase de neoformăție. Aceste fenomene sugerează, fără a fi fost demonstrat, că celulele neoplazice ar putea pătrunde în aceste capilare sanguine dilatate. Aspectul clinic al acestor leziuni este divers. Epiteliul poate fi normal la examinarea cu ochiul liber, iar eventualele modificări pot să nu fie descoperite decât prin studiul microscopic al unui frotiu sau al unei biopsii din zona suspectă evidențiată prin diverse artificii (impregnații cu lugol și colposcopie pentru colul uterin). Aceste leziuni pot fi vizibile spontan îmbrăcând aspectul de leucopezie, hipercheratoză etc.

Cunoașterea și depistarea leziunilor precanceroase pe frotiuri sistematice, în cazul leziunilor de la nivelul colului uterin, antrenează o reducere semnificativă a numărului de cancere invazive.

Studiul comportamentului displaziilor a arătat că ele prezintă modalități evolutive diferite, în funcție de gradul severității histologice. În acest sens, două treimi dintre displaziile simple regresează până la dispariție, ca urmare a unei terapii. Involuția lor spontană, mai rară, s-ar datora unor mecanisme de apărare locală sau generale (Galvin și colab.-1955). Două treimi dintre displaziile agravate evoluează către un carcinom intraepitelial (De Brux-1971; Dexeus și colab.-1977; Novak și Woodruff-1979).

Perioada de timp necesară evoluției de la forme mai ușoare la forme mai severe este apreciată la 1-4 ani, iar cea a evoluției de la forme agravate la carcinom intraepitelial la 1-6 ani (Neiburgs-1963).

Incidența transformării carcinomului intraepitelial în carcinom invaziv este evaluată în diferite statistici la cifre cuprinse între 20 % și 100%. Intervalul de timp în care se produce transformarea oscilează între 1 și 20 de ani.

Aceste variații procentuale sunt determinate de o diversitate de factori: metoda de studiu prospectivă sau retrospectivă, varietatea de tratament aplicată, concepția patologistului în interpretarea leziunii (Novak și Woodruff-1979; Coppleson-1981).

Examenul citohistologic nu poate stabili valoarea biologică și prognosticul unui anumit caz de carcinom intraepitelial, dacă va deveni invaziv și momentul invaziei. În acest sens, pledează două modalități evolutive situate la cele două extreme: pe de o parte, dispariția *post partum* a unor carcinoame intraepiteliale apărute în timpul sarcinii, iar pe de altă parte, foarte rarele observații de invazie limfatică cu menținerea neoplaziei în grosimea epiteliului, membrana bazală fiind incontestabil integră.

Absența unor markeri de apreciere practică a valorii biologice a fiecărui caz de carcinom intraepitelial diagnosticat histologic, obligă pe anatomopatolog și pe clinician să-l considere o leziune care poate deveni invazivă în orice moment.

În ultimii 10 ani, un număr de anatomopatologi și clinicieni, în special americani, au adoptat o terminologie care exprimă o nouă concepție asupra displaziilor.

Rezultatele unor studii retrospective și prospective de colposcopie și citohistologie, ca și unele date furnizate de cercetători asupra ADN, de citogenetică, de ultrastructură și culturi celulare, au condus la reevaluarea concepției clasice asupra potențialului evolutiv al displaziilor.

Astfel, Richart-1968 și Richart, Barron-1969 consideră displaziile ca un continuum de modificări epiteliale, care se întind de la displazia simplă la carcinomul intraepitelial. Dacă o intervenție locală, ca biopsia sau o metodă de tratament nu întrerup procesul, evoluția displaziilor este progresivă și inexorabilă spre carcinom intraepitelial și invaziv.

Richart în 1973 apreciază că displaziile și carcinomul intraepitelial sunt leziuni similare biologic și le grupează într-o boală unică pe care o denumește neoplazia cervicală intraepitelială (CIN). Aceasta prezintă trei grade de severitate corespunzând aproximativ celor trei forme de displazie și carcinomului intraepitelial (Richart și colab.1981).

Susținătorii acestei teorii consideră, de asemenea că o displazie, indiferent de grad, chiar și cea simplă, poate constitui precursorul direct al unui carcinom invaziv (Richart și Barron-1969; Richart-1973; Ferenczy și Richard-1974; Wassilokos și colab-1981). Așa s-ar putea explica forma de carcinom cu marcată diferențiere în suprafață și cu modificări neoplazice numai în profunzimea epiteliului. Acest tip de leziune ar avea un trecut foarte scurt. Este imposibil de stabilit la care bolnavă și în ce moment va progresa spre invazie. Riscul este totuși cu atât mai mare, cu cât leziunea este mai severă.

Teoria lui Richart prezintă o valoare mai mult teoretică; cum însuși autorul recunoaște, este foarte dificil a se deosebi la microscopia optică o formă de displazie

benignă, reversibilă, de una cu potențial evolutiv malign. El sublinează, totuși, că existența unor modificări nucleare și mai ales a mitozelor atipice trebuie să rețină atenția patologului.

În cazul formelor severe de displazie (gradul III al displaziei cervicale intraepiteliale) există practic o conduită unică, și anume, eliminarea lor prin diferite procedee, fapt care conduce la vindecare. În schimb, formele simple sau chiar cele moderate sunt neglijate, deși riscul de malignizare există și pentru acestea. În scopul evitării unor asemenea evoluții, Richart și colab. în 1981, recomandă tratarea lor judicioasă, precum și supravegherea colposcopică și citologică post-terapeutică.

În displaziile simple în care există numai perturbări restrânse ale maturării celulare, frotiurile se pot încadra în tipurile C1 și C2. Displaziile moderate și agravate furnizează frotiuri citologice de tipul C3. Carcinomul intraepitelial și cel invaziv se însoțesc de frotiuri de tip C4 și C5 și ocazional de tip C3.

Aspecte citologice	Displazie	Carcinom intraepitelial	Carcinom microinvaziv	Carcinom invaziv
Număr de celule anormale/cm ³	43	113	160	941
Suprafața celulară medie	1088	352	219	230
Suprafața nucleară medie	77	91	109	167
Suprafața nucleară medie relativă	16	53	60	46
Displazie celulară-celule izolate %	81	72	35	51
Displazie celulară-celule grupate %	19	3	16	5
Displazie celulară-aspect sincițial %	0	25	59	44
Aspectul cromatinei nucleare cu granulații fine dispuse uniform %	94	24	8	2
Aspectul cromatinei nucleare cu granulații fine dispuse neregulat %	0	1	17	15
Aspectul cromatinei nucleare cu granulații grosolane dispuse uniform %	4	72	41	14
Aspectul cromatinei nucleare cu granulații grosolane dispuse neregulat %	0	1	40	59
Aspectul opac al cromatinei nucleare	2	2	4	10
Nucleoli	0	1	16	25
Aspecte asociate (hematii-leucocite %)	0	0	31	100

Tabel 3.1. Evoluția unor caracteristici în raport cu gravitatea histologică.

Există însă și un procent, diferit apreciat, în general între 5% și 10% de frotiuri 0 fals negative. Modificarea celulară cea mai caracteristică frotiurilor citologice ale displaziilor este discarioza. Celulele discariotice au un nucleu anormal, imatur, situat într-o citoplasmă normală. Ele păstrează însă aspectul caracteristic stratului din care provin. Frotiurile discariotice se încadrează în tipul C3.

Displaziile simple și moderate se pot traduce prin discarioze de tip superficial și intermediar, în timp ce displaziile agravate și carcinomul intraepitelial, se traduc prin discarioze ale celulelor parabazale și bazale.

Leucoplazia este relevantă în frotiuri de prezența scuamelor amorfe, a celulelor cheratinizate și a celulelor oranjofile cu nucleu pignotic.

Aspectul general al frotiurilor care însoțesc displaziile și carcinomul intraepitelial este curat, exceptând cazurile în care există inflamații asociate.

Evoluția caracteristicilor celulare în raport cu gravitatea histologică a leziunilor de la displazie la carcinomul invaziv, este prezentată în tabel 3.1.

Această evoluție este marcată de următorii indicatori: creșterea numărului de celule anormale; scăderea dimensiunilor celulare; creșterea relativă a dimensiunilor nucleului; scăderea volumului citoplasmatic; accentuarea repartiției de granule grosolane a materialului cromatinian; modificarea conturului celular de la forma predominant poligonală la forma rotund ovalară; modificarea tinctorialității citoplasmatică, de la tenta acidofilă la tenta predominant bazofilă.

Evoluția transformării pavimentoase atipice pune în discuție raportul dintre displazii, carcinomul intraepitelial și carcinomul invaziv. Incidența diferitelor modalități evolutive este apreciată la valori destul de variabile.

Din punct de vedere colposcopic, se poate afirma că tendința de regresie a unei arii de transformate atipică se traduce prin pierderea conturului net și prin scăderea densității vizuale.

Deși prognosticul displaziilor intraepiteliale diagnosticate în timpul gestației este mai favorabil decât acelor corespunzătoare, observate în absența acesteia, urmărirea evoluției lor trebuie să constituie o regulă.

Displaziile simple și moderate preexistente, aparent agravate de sarcină, tind să-și reia *post partum* caracterele colposcopice anterioare, iar cele agravate și carcinomul intraepitelial după naștere pot dispărea complet, pot regresa sau pot persista.

Persistența modificărilor histologice și citologice, chiar în condițiile unei regresii colposcopice impune abandonarea conduitei expectative.

3.1. Patogenie

Carcinomul incipient al cervixului este un proces de dezvoltare lentă. Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica istoria naturală a cancerului colului uterin (33, 37, 57, 75, 114) Morfologia cancerului cervical precoce este cel mai bine explicată prin așa numita "teorie a câmpului" (22, 23).

Leziunile preinvazive apar în arii precis definite, fapt care adesea este neglijat. Pe secțiunile prelevate, limita dintre epiteliul normal și epiteliul displazic este o linie distinctă. Adesea diferitele tipuri de epiteliu atipice sunt alăturate unele de altele, dar și ele sunt distinct separate. Nu vor putea fi niciodată confundate unele

leziuni ca aparținând extinderii procesului intraepitelial. Această extindere este contrazisă de observația că granița între cele două zone unde apare epiteliul atipic (de exemplu câmpul glandular cervical și epiteliul scuamos original) nu este niciodată depășită. Ultima glandă cervicală care marchează granița dintre cele două zone, a fost observată la 97% de specimene demarcând, astfel, leziunile dintr-una sau cealaltă zonă (6, 18).

Teoria câmpului este susținută de observații care arată că modificările, conducând la epiteliu atipic, numite metaplazii, în interiorul epiteliului cilindric cervical și hiperplazia bazală atipică, în epiteliul scuamos, acoperă întinderi largi chiar de la început. Din punct de vedere morfologic nu există nici o indicație ca aceste leziuni ar apare dintr-o celulă individuală sau dintr-un mic grup de celule care "ulterior" vor înlocui epiteliul scuamos. Astfel cancerul cervical nu se dezvoltă dintr-un punct pentru a produce o masă ce crește prin multiplicare celulară. Originea lui se află într-un câmp.

Doar într-un astfel de câmp vor apare mugurii ce vor invada stroma. Acești muguri invazivi se pot dezvolta într-unul sau mai multe locuri ale unui câmp de epiteliu atipic, sau simultan, sau consecutiv într-un număr de câmpuri. Primele breșe în membrana bazală sunt atacuri ale invaziei canceroase. Reacțiile țesutului la mugurii invazivi mici indică faptul că organismul se poate împotrivi la aceste atacuri. Când rezistența locală este învinsă, invazia începe să se dezvolte. Aceasta se poate întâmpla într-un singur loc, dar poate fi observată simultan în câmpuri diferite ale epiteliului atipic. În aceste condiții poate fi vorba de un cancer monoclonal sau multiclonal. Toate aceste evenimente, care au ca punct culminant carcinomul clinic, au loc pe o perioadă de timp întinsă. Perioada latentă lungă a neoplaziei intraepiteliale cervicale (CIN) este recunoscută și putem să o considerăm ca o perioadă latentă originală. Primele progrese în stromă sunt întârziate în timpul perioadei latente secundare, înainte ca maladia să se poată întinde mai departe în stromă. În timpul unei a treia perioade de latență carcinoamele mici vor suporta o puternică influență a gazdei, înainte ca ele să se transforme în carcinoame clinice. În final, carcinomul este gata de metastazare (fig. 3.2.).

Carcinom "in situ"

Invazie stromală timpurie

Microcarcinom

Cancer clinic

Metastazare

Fig. 3.2. Evoluția naturală

3.2. Căile de evoluție anatomică ale cancerului colului uterin

Pentru o corectă evaluare a extensiei cancerului colului uterin, este necesară o înțelegere aprofundată a căilor lui anatomice de diseminare. Celulele tumorale invadează inițial stroma cervicală, care constituie punctele de acces la spațiile vasculare limfatice. Adâncimea invaziei stromale la care se petrece pentru prima dată invazia spațiului limfovacular este necunoscută. Totuși, numeroși cercetători, au relatat că invazia spațiului vascular limfatic poate apare la o penetrație stromală minimă (3). De exemplu, Van Nagell și colab. au observat că invazia spațiului limfatic vascular a fost prezentă la 17 din cele 145 de paciente (11,77%) cu tumori invadând stroma cervicală la o adâncime $\leq$ de 3mm (148). După invazia spațiului vascular apare un risc clar pentru extinderea tumorii dincolo de colul uterin. Prin urmare cancerul colului uterin se extinde printr-o invazie directă a organelor adiacente și prin embolizare limfatică către ganglionii limfatici regionali. Extensia pe cale vasculară este rară, ea fiind prezentă în anumite tipuri histologice, cum ar fi carcinomul cu celule mici sau carcinomul adenoscuamos.

3.2.1. Extinderea din aproape în aproape

Există trei căi principale ale invaziei directe în cancerul colului uterin:

a. extensia laterală - calea majoră de extensie a cancerului colului uterin este cea laterală prin limfaticele paracervicale în parametre, ca să ajungă în final la structurile peretelui lateral al pelvisului. Prin acest tip de extensie este adesea invadat ureterul distal, producând obstrucție ureterală și eventuala pierdere a funcției renale.

b. extensie inferioară - cancerul colului uterin se întinde prin extensie directă în stroma vaginului și în cele din urmă înlocuiește epiteliul adiacent al vaginului superior. Mucoasa vaginală este prinsă începând de la nivelul fundurilor de sac, putând depăși limita vizibilă și palpabilă a procesului tumoral. De aceea, treimea superioară a vaginului trebuie inclusă în planul radioterapeutic, chiar dacă invazia nu a fost pusă în evidență. Prin invazia continuă a tumorii în limfaticele subvaginale apare o extensie în vaginul inferior, ceea ce poate determina apariția metastazelor în ganglionii limfatici inghinali.

De la vagin tumora evoluează anterior, invadând peretele vezical sau posterior, invadând peretele rectal.

c. extensia superioară - cancerul colului uterin se poate extinde de asemenea spre partea superioară, invadând endocervixul proximal și partea inferioară a corpului uterin. Deși această variantă de extindere nu este recunoscută de sistemul de stadializare FIGO, tumorile ce invadează partea inferioară a corpului uterin sunt adesea destul de mari și se pot extinde dincolo de izodoza curativă de iradiere. Diagnosticul invaziei uterine poate fi realizat prin histeroscopie sau rezonanță magnetică nucleară și poate apare în 20% din cazuri.

3.2.2. Extinderea limfatică

Tendința de invazie a cancerului cervical pe căi limfatice este foarte marcată și are o importanță terapeutică și prognostic de prim ordin, orice manevră de tratament fiind compromisă în prezența invaziei ganglionilor sateliți.

Primele patru grupuri ganglionare limfatice regionale în care cancerul colului uterin metastazează sunt: iliaci interni, obturatori, iliaci externi și ganglioni iliaci comuni. Distribuția anatomică a metastazelor ganglionare limfatice la pacientele cu cancer al colului uterin a fost analizată într-un studiu de Plentyl și Friedman. Au fost urmărite 700 de paciente, distribuția metastazelor ganglionare limfatice fiind următoarea: obturator 19%, iliaci interni 17%, iliaci externi 23%, iliaci comuni 12%. Unii cercetători introduc în grupul primar și ganglionii limfatici sacrați. Frecvența metastazelor ganglionare limfatice pelvine variază de la 19% la pacientele cu stadiul IB de cancer al colului uterin până la 55% pentru stadiul IVA. (tabel 3.3.). După invazia ganglionilor limfatici regionali, cancerul cervical se va extinde în afara pelvisului, invadând lanțul ganglionilor paraaortici și în cele din urmă ganglionii supraclaviculari.

Stadiu	Paciente	Ganglioni pelvini pozitivi %
Ib	160	19,8
II	90	26,6
II b	341	36,1
III	96	42,7
IVa	23	55,0

Tabel 3.3. Incidența metastazelor în ganglionii limfatici pelvini, în funcție de stadiu (după Averette și colab.).

3.2.3. Diseminările hematogene

Pe măsură ce boala locală avansează, crește probabilitatea metastazelor la distanță. Diseminările hematogene sunt rare, dar ele se pot produce totuși în sistemul osos, ficat, plămâni, creier, suprarenale, splină sau pancreas.

Capitolul 4. Oncogenele și antioncogenele asociate cu cancerul colului uterin

Există două categorii largi de familii de gene: oncogenele și antioncogenele, legate de geneza cancerului. Definirea oncogenelor este încă controversată. Duesberg consideră că singurele oncogene adevărate se găsesc în retrovirusuri; s-a constatat că nu toate genele capabile să ducă la transformarea celulară se găsesc în retrovirusuri. Din aceste considerente, A.K. Godwin, T.C. Hamilton și A.G. Knudson jr. au stabilit că o oncogenă este o genă capabilă să contribuie direct la conversia unei celule normale într-una tumorală, iar o proto-oncogenă este o genă celulară convertibilă în oncogenă prin mecanisme moleculare, care includ mutații secvențiale, amplificarea genelor, translocatii cromozomiale, transducții virale și mutageneze inserționale;

- alterarea reglării sau creșterea expresiei oncogenei prin mutații sau rearanjamentul secvenței nucleotidelor ce constituie semnalele pentru controlul transcripției și al stabilității, prin inserția unui promotor puternic străin sau prin creșterea dozării genelor;

- alterarea funcției biochimice sau expresia ectopică a produsului proteic, ca rezultat al mutației sau translocatiei din regiunea codificând proteina oncogenei.

Deci genele normale se numesc proto-oncogene și formele modificate (activate) ale acestor gene, care au o probabilitate crescută de a progresa spre malignitate după un număr limitat de diviziuni celulare, se numesc oncogene. Genele sunt notate prin 3 litere cum ar fi sis. Deoarece multe oncogene au fost descoperite pentru prima dată ca gene celulare modificate încorporate în acidul nucleic al virusurilor tumorale ARN, formele activate au fost notate cu v-onc (de exemplu v-sis) și prote-oncogenice sunt notate cu c-onc (c-sis).

Prin urmare, oncogenele pot fi considerate gene celulare a căror produși aflați în formă alterată sau într-o cantitate mai mare conduc la transformarea malignă. O antioncogenă sau o genă tumorală supresoare este o genă celulară care și-a pierdut funcția, determinând o creștere necontrolată și dezvoltarea tumorii.

Considerând cancerul ca fiind un complex de afecțiuni cu baze genetice, oncogenele și antioncogenele sunt gene responsabile de fenotipul malign. Implicarea acestor gene în afecțiunile ginecologice maligne a fost pusă de curând în evidență, deoarece aberațiile genetice nu au fost în mod curent studiate în cazul acestor tumori.

Ideea că leziunile genetice ar putea fi responsabile de apariția cancerului este sugerată de de mai multe aspecte:

- recunoașterea predispoziției ereditare pentru cancer;
- prezența leziunilor cromozomiale la cel puțin unele dintre celulele canceroase;
- legătura dintre susceptibilitatea pentru cancer și diminuarea capacității celulelor de reparare a leziunilor ADN;
- dovezi ce pun în evidență legătura dintre potențialul mutagenic al unor substanțe și carcinogenicitatea lor (168).

Alterările care se produc la nivelul acestor gene sunt foarte variate și interesează fie structura lor, fie reglarea expresiei lor. Aceste alterări constau în mutații punctiforme, deleții (pierderea unor fragmente cromozomiale), translocatii cromozomiale, amplificări sau inserții ale unor virusuri sau transpoziții. Consecințele acestor alterări diferă în funcție de gena afectată. Gena astfel modificată produce fie nivele fiziologice aberante ale unei proteine normale, fie o proteină anormală a cărei funcție este modificată, antrenând intrarea într-un ciclu proliferativ necontrolat.

Oncogenele pot induce într-o formă dominantă una sau mai multe dintre caracteristicile transformării neoplazice prin introducerea unei singure gene sau a unei combinații de gene într-un tip celular adecvat. Ele sunt considerate dominante, deoarece efectul fenotipic al alelelor mutante va domina efectele altor alele rămase intacte. Ele transformă celulele în ciuda prezenței copiilor normale ale expresiei lor.

Au fost identificate mai mult de 60 de oncogene, incluzându-le pe cele transmise prin retrovirusuri și pe acelea evidențiate prin studiile ADN-ului provenite din țesutul tumoral primar și liniile celulare tumorale (de exemplu translocatia cromozomială, inserțiile retrovirale etc.).

Antioncogenele sunt un grup diferit de gene a căror expresie inhibă fenotipul canceros și pot contracara efectele oncogenelor convenționale. În ceea ce privește anomaliile care afectează antioncogenele (numite și "gene tumorale supresoare"), acestea pot provoca o pierdere a funcției, având drept consecință dispariția controlului negativ al proliferării celulare. Ele sunt provocate, în general, prin deleții cromozomiale care antrenează eliminarea totală sau parțială a unei copii a genei, cel mai adesea asociindu-se cu inactivarea prin mutație punctiformă a altei alele. Aceste pierderi ale funcției sunt recesive în raport cu funcția normală.

Prin urmare, apariția unei proliferări maligne rezultă din combinația mai multor alterări genetice, afectând pe de o parte proto-oncogenele, iar pe de altă parte antioncogenele. Putem considera că aceste anomalii acționează sinergic, unele stimulând funcțiile favorabile ale proliferării, altele eliminând genele cu rol în controlul negativ al acestora. Alterările genetice în cancer par a fi multiple și cumulative, dar modul în care ele apar poate varia, iar combinațiile activării oncogenelor și pierderii antioncogenelor sunt diverse.

4.1. Oncogenele și cancerul colului uterin

Produceții normale ai proto-oncogenelor și antioncogenelor joacă un rol de pivot în control normal al creșterii și funcțiilor. Acest fapt are o semnificație specială pentru țesuturile tractului genital feminin, deoarece ele suferă o creștere ciclică și modificări funcționale în timpul vieții reproductive normale exemplificate prin proliferarea, diferențierea și descuamarea endometrului uman.

Există trei tipuri de anomalii genomice care pot provoca activarea unei proto-oncogene în oncogenă: mutația punctiformă, rearanjamentul cromozomial și amplificarea genică.

La alterările materialului genetic se adaugă supraexpresia unor proto-oncogene în absența oricărei alterări evidente.

Amplificarea unei gene, adică creșterea numărului său de copii, mai mult de două, câte există în mod normal în toate celulele somatice, este un proces supus acțiunii selective a factorilor de mediu (tumoral, în cazul de față). Acest fenomen pare a aparține exclusiv celulelor canceroase, cu toate că ocazional a fost observat și în celulele germinale.

Primul exemplu semnificativ al unei asocieri între cancer și amplificarea oncogenei este reprezentat de amplificarea genei NMYC, descoperită în stadiile avansate ale retinoblastomului și neuroblastomului.

Riou și colab. au detectat amplificarea c-myc în 34% din 72 de cancere invazive ale colului uterin. Amplificarea c-myc a fost strâns legată de riscul apariției precoce ale recidivelor. Într-un alt studiu amplificarea c-myc a fost asociată cu mărimea tumorii, dar nu și cu statusul ganglionilor limfatici. Baker și colab. au observat amplificarea c-myc în 32% din 44 de cancere invazive ale colului uterin, fără a constata nici o corelație între oncogenă c-myc și stadiul bolii sau gradul diferențierii celulare.

Iwasaka și colab. au demonstrat o supraexpresie a oncogenei c-myc în cancerul colului uterin care s-a asociat cu recidivele și potențialul metastatic crescut în cancerul colului uterin invaziv.

Alți autori au pus în evidență o supraexpresie a oncogenei Ha-ras în cancerul colului uterin și în leziunile de grad înalt comparativ cu colul normal (169). Mai multe laboratoare au identificat 12 mutații ale codonului Ha-ras în cancerul cervical, iar Van Le și colab. au descoperit aceste modificări și în leziunile CIN, sugerând că mutațiile ras sunt evenimente tardive.(170).

Hale și colab. au găsit expresia oncogenei c-erbB-2 în 39% din cancerele invazive ale colului uterin, remarcând o corelație a acesteia cu supraviețuirea (171). Mitra a evoluat 22 de proto-oncogene din 50 de cancere ale colului uterin și a găsit amplificarea genelor c-erbB-2 în 14% din cazuri. Amplificarea a fost de la 5 la 68 de copii, sugerând rolul important în carcinogeneză. În plus, s-a constatat o supraexpresie a oncoproteinei c-erbB-2 în cancerul colului uterin și mai ales o pronunțată supraexpresie în tumorile aneucloide.

Detectarea amplificării genice necesită utilizarea metodelor clasice de biologie moleculară (Southern-Blot și hibridizarea moleculară). Metodele imunohistochimice sau de hibridizare "in situ" ARN/ARN au fost dezvoltate pentru analizarea expresiei genice fie la nivelul proteinelor, fie la nivelul ARN-ului. Nu sunt rare, însă, cazurile în care se observă supraexpresia unei gene în absența amplificării genice. Trebuie notat faptul că dacă supraexpresia unei gene asociată cu amplificarea genei reprezintă o mutație supusă unei presiuni de selecție, o supraexpresie singură va putea să fie rezultatul unei cascade de evenimente situate în amonte, fără ca aceasta să fie legată de un eveniment selecționat.

4.2. Genele tumorale supresoare

Cercetări recente au arătat că un cancer poate rezulta prin eliminarea genelor care în mod normal restrâng proliferarea celulară, acestea fiind genele supresoare tumorale (antioncogene, gene restrictive). Prin absența sau inactivarea produșilor lor, aceste gene concură la cancerizare.

Din punct de vedere istoric, primele analize genetice ale supresiei tumorale s-au bazat pe tehnici ale hibridizării celulare somatice. Supresia cancerului a fost inițial definită ca o pierdere a tumorigenității, observată după fuzionarea unei celule maligne cu o celulă normală (fibroblast, limfocit). Cercetările indică că acești factori sunt în parte genetici, deoarece există o strânsă legătură între supresia tumorigenității și prezența unor cromozomi în celulele fuzionate. Acest fenomen al supresiei ține de o largă varietate a combinațiilor tumoră-celulă normală și a fost interpretat ca o dovadă că modificările genelor recesive au fost responsabile de fenotipul tumorigenic. Altă definiție a genelor supresoare tumorale este legată de studiile genetice ale neoplasmelor la copil și a unor sindroame tumorale la adulți. Anormalitățile cromozomiale (translocatii, deleții) în aceste tumori umane detectate citogenetic, iar mai recent prin pierderea heterozigoților la nivelul ADN-ului au fost interpretate ca dovezi că regiunile afectate conțin gene supresoare tumorale. Aceste gene codifică proteinele care reglează creșterea normală și diferențierea într-o formă negativă supresând indirect dezvoltarea neoplazică. Genele pot acționa recesiv, astfel că, atât copiile maternelle, cât și paternale ale produsilor genei pot fi inactivate prin eliminarea funcției supresoare. Dacă o copie a genei supresoare tumorale este inactivată prin mutație punctiformă, recombinare sau deleție, celula se va comporta normal. Dacă ambele copii sunt pierdute sau suferă mutații sunt create condițiile de dezvoltare a unui cancer. Schematic, prima etapă constă într-o mutație punctiformă simplă într-una dintre cele două alele, provocând inactivarea sa. A doua etapă survenind mai târziu este reprezentată de pierderea unui fragment cromozomial purtător al celeilalte alele, având ca rezultat eliminarea copiei normale. Singura versiune inactivă a genei supresoare va fi prezentă în celulă și aceasta va permite celulei tumorale să treacă peste o etapă suplimentară către anaplasie. Deci, pierderile de material genetic, denumite deleții, sunt considerate ca un semn al inactivării unei gene supresoare.

4.2.1. Deleții cromozomiale

Au fost puse în evidență în retinoblastom și nefroblastom și au stat la baza stabilirii modelului experimental în 2 etape. Delețiile au fost observate prin studii citogenetice, fiind confirmate și finalizate în biologia moleculară cu ajutorul sondelor de detectare a polimorfismului secvenței ADN-ului. Aceste metode fondate pe utilizarea acestui polimorfism (RFLP, *restriction fragment length polymorphism*) au fost aplicate pe toate tipurile tumorale posibile. Polimorfismele se disting datorită unei diferențe de migrare electroforetică, care permite diferențierea celor 2 alele și identificarea unei cromatide în raport cu alta.

Identificarea segmentelor cromozomiale specifice care sunt pierdute în timpul carcinogenezei poate fi utilizată pentru identificarea genelor supresoare tumorale potențiale. Aceasta poate fi realizată prin compararea ADN-ului derivat din tumoră cu ADN-ul obținut din țesutul normal al aceluiași pacient, prin pierderea secvențelor anonime de ADN prin care pacientul este heterozigot. Întrucât markerul locusului de ADN este heterozigot țesutul normal exprimă 2 alele. Uneori, dacă deleția locusului markerului ADN s-a produs în timpul carcinogenezei, ADN-ul tumoral

derivat va fi homozigot pentru marker și va demonstra o pierdere a heterozigozității (LOH).

Analizele tipurilor de alele din cancerul cervical au identificat LOH în diferite locusuri ale mai multor cromozomi (173). Pierderea heterozigoților în cancerul invaziv a fost observată predominant pe cromozomii 3, 5 și 11 și mai puțin frecvent pe cromozomii 1, 4, 6, 10, 17, 18 și X. Date ale mai multor studii indică prezența presupuselor gene tumorale supresoare pe brațul scurt al cromozomului 3 în regiunea 3p13-21.3. Pierderea alelelor de pe brațul scurt al cromozomului 3 a fost frecvent detectată și în alte carcinoame epiteliale.

Mitra și colab. au detectat o frecvență crescută a pierderii alelelor de pe brațul scurt al cromozomului 5 (5p) în cancerurile cervicale și în 21% din leziunile precanceroase (172). Leziunile precanceroase prezentând deleții au progresat spre leziuni SIL de grad mai înalt. Aceste rezultate sugerează că o nouă genă supresoare tumorală poate fi prezentă la nivelul brațului scurt al cromozomului 5 (5p.1.-p15.2.). În plus, 67% din cancerurile cervicale și leziunile precursore au demonstrat instabilitate microsatelită la nivelul locusului D5S406 (5p151.-p15.2.). Instabilitățile microsatelite sunt cauzate de replicarea erorilor și au fost descrise în cazul carcinoamelor colonului non-polipoide ereditare și în alte tipuri de carcinoame în mod sporadic. Legat de rolul replicării erorilor ADN-ului în cancerul colului uterin, în literatura de specialitate sunt date puține. Cu ajutorul metodologiei de transfer al unui cromozom, s-a arătat că introducerea unei singure copii a cromozomului uman 11 într-o linie celulară derivată dintr-un carcinom cervical primar este suficientă pentru a supresa fenotipul tumorigen al acestor celule, când sunt injectate la șoareci. Aceasta sugerează faptul că există presupuse gene tumorale numai pe cromozomul 11q. În alte studii au fost descoperite alterări genetice sugestive pentru o genă supresoare tumorală relevantă pentru carcinogeneza cervicală pe cromozomul 11q22-q24. În carcinomul invaziv cervical, pe lângă alterările cromozomului 11q, au fost puse în evidență deleții ale proto-oncogenei c-Ha-ras, definite pe regiunea cromozomială 11p15.5.

Gena p53 a fost inițial considerată ca fiind o oncogenă celulară, deoarece introducerea unei clone p53 mutante prin transfecție ar putea transforma celulele primitoare în legătură cu genă ras activată. Studii ulterioare au arătat că gena p53 normală funcționează ca o genă supresoare tumorală (174). Regiunea cromozomială 17p13.3. adăpostește gena supresoare tumorală p53 și este un loc obișnuit al LOH în tumorile epiteliale ale sânului, ovarului, plămânului și tractului gastro-intestinal. În contrast cu alte carcinoame epiteliale, carcinomul cervical demonstrează sporadic LOH pe cromozomului 17p.

Dezvoltarea cancerului nelegată de localizarea anatomică este un proces multistadial, implicând achiziționarea și acumularea a variate alterări genetice. În particular, inactivarea genelor supresoare tumorale și activarea sau mutațiile unor oncogene specifice sunt presupuse a fi evenimentele centrale ale carconogenezei, cancerul cervical fiind modelul clasic al naturii multistadiale al carcinogenezei, deoarece el se dezvoltă din leziuni precursore bine definite după o anumită perioadă de timp. Studii citogenetice și de analiză moleculară au fost realizate, așa cum s-a

arătat anterior, pentru identificarea regiunilor cromozomiale specifice și a genelor care pot fi implicate în acest proces.

Studii citogenetice realizate în cancerul cervical invaziv au identificat alterări structurale și numerice ale mai multor cromozomi. Alterările cromozomului 1 au fost mai frecvent observate, dar în același timp, ocazional, s-au constatat modificări ale cromozomilor 4, 5, 6, 11, 13, 17, 18 și 21. Alterările numerice au constat în pierderi ale cromozomului 1 observate în 54% din cazuri. Alte alterări ale cromozomului 1 includ delețiile, izocromozomii și translocațiile. Translocațiile între cromozomul 1 și alți cromozomi au fost detectate frecvent, dar cel mai frecvent cromozom implicat a fost cromozomul 3. Alterările cromozomului 1 au fost puse în evidență și în carcinomul *"in situ"*, sugerând că alterările acestui cromozom pot apare precoce în dezvoltarea cancerului cervical.

Studiul antioncogenelor și oncogenelor oferă date legate de modificările genetice implicate în reglarea creșterii celulare și a neoplaziei. În viitor, se va putea ajunge la înțelegerea clară a mecanismelor moleculare prin care aceste gene induc transformarea malignă. Identificarea și caracterizarea alterărilor genetice specifice în cancerul cervical se află într-un stadiu incipient, dar progresele obținute în domeniul tehnicilor moleculare vor permite curând obținerea unor date legate de patogeneza moleculară a leziunilor cervicale.

Capitolul 5. Depistarea cancerului colului uterin și a leziunilor de graniță

Depistarea unui cancer constă în descoperirea unei leziuni canceroase asimptomatice la o persoană considerată a fi într-o stare bună de sănătate. Cancerul colului uterin asimptomatic este în general de mici dimensiuni, iar tratamentul corect condus duce la vindecare în procente ridicate de 80-90%, prin vindecare înțelegând faptul că bolnavele supraviețuiesc fără semne de boală pe durata medie de viață a populației feminine din țara noastră (72,5 ani). Este, de asemenea, importantă descoperirea unor leziuni precanceroase, al căror diagnostic și tratament asigură prevenția secundară a cancerului.

Obiectivul esențial al depistării nu este diagnosticarea cancerului, care se bazează pe tehnici proprii fiecărei localizări în parte și pentru care examenul histopatologic este criteriul fundamental. Depistarea este un examen medical practicat la o populație asimptomatică, în scopul stabilirii suspiciunii existenței bolii. Se vor tria (*screening*) din cadrul unui grup populațional examinat acele cazuri, care ridică suspiciunea de cancer și care, ulterior, vor fi supuse investigațiilor specifice pentru elucidarea diagnosticului. În cadrul acțiunilor de depistare pot fi descoperite și cazuri de cancere aflate în stadii mai avansate.

Obiectivele și metodele de depistare se bazează pe:

- o mai bună cunoaștere a istoriei naturale a cancerului;
- o metodologie riguroasă a programelor de depistare;
- o apreciere obiectivă a eficacității lor și a costului lor individual și colectiv.

Depistarea nu poate fi înțeleasă decât în perspectiva evoluției în timp a procesului tumoral. Ipoteza unanim acceptată fiind aceea potrivit căreia transformarea celulară are o perioadă preclinică a cancerului căreia îi urmează o perioadă clinică simptomatică. În ambele situații metodele moderne de depistare și diagnostic pot evidenția aceste două categorii de leziuni preclinice și clinice. Aceste aspecte sunt susținute și de clasificarea TNM a tumorilor elaborată de UICC, în care s-a introdus stadiul (TisNOMO), vindecabil în 100% din cazuri. Mai mult decât în cazul oricărei alte localizări, leziunile colului uterin pot fi evidențiate și corect caracterizate dacă preocuparea medicilor este perseverentă, iar femeile au un anumit nivel educațional. În cursul acestei evoluții și într-o fază mai mult sau mai puțin precoce, tumorile își manifestă potențialul lor metastatic cu implicație directă asupra prognosticului.

Depistarea ar trebui să intervină într-un anumit moment al evoluției preclinice, pentru a avea cea mai mare eficiență, fie prin evitarea transformării invazive a unei leziuni, fie prin vindecarea ei, atunci când este într-un stadiu incipient (stadiul 0). Cu toate acestea, ar fi foarte mulțumitor dacă procentul de cancere ale colului uterin depistate și diagnosticate în stadiul I ar crește la peste 90% din cazuri. Astfel, rata mortalității prin acest cancer ar scădea semnificativ față de situația prezentă, în care rata mortalității prin cancer al colului uterin este nepermis de ridicată.

5.1. Condițiile necesare pentru organizarea unui program de depistare. Noțiuni generale.

Depistarea nu poate fi aplicată la toți indivizii și pentru toate cancerale. Organizarea acestor programe de depistare se bazează pe:

a) Morbiditate și/sau mortalitate importantă.

Localizarea cancerosă la care se aplică acest program de depistare trebuie să aibă o morbiditate și/sau o mortalitate importantă.

Aceste condiții presupun depistarea formelor de cancer cele mai frecvente și, în același timp, și la persoanele relativ tinere, așa cum este cazul cancerului colului uterin.

b) Istoria naturală a leziunii.

Istoria naturală a leziunii detectate trebuie să fie cunoscută. Este, de asemenea, necesară cunoașterea evoluției spontane a unei leziuni precanceroase sau canceros non-invazive, timpul său de dublare și toți factorii endogeni (hormonali) sau exogeni (chimici), susceptibili de modificarea evoluției acestei leziuni. Viteza de creștere tumorală este un factor major, care permite stabilirea perioadelor optime ale repetării acestor examene. Depistarea nu poate fi eficientă în cancerale cu creștere rapidă. În practică depistarea se bazează pe următoarele ipoteze unanim admise:

- o leziune precanceroasă poate să evolueze spontan spre o leziune canceros non-invazivă și apoi invazivă;
- această evoluție se întinde pe o perioadă de 5-15 ani;
- capacitatea de metastazare apare tardiv în cadrul evoluției, fiind direct legată de volumul tumoral;
- prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului.

Această schemă evolutivă se aplică și în cazul cancerelor colului uterin.

c) Eficacitatea tratamentului.

Tratamentul leziunii depistate trebuie să fie eficient și capabil să ducă la scăderea numărului de îmbolnăviri din cancer, fie la scăderea mortalității prin cancer.

d) Calitatea examenelor de depistare.

Examenle de depistare trebuie să fie acceptabile și sigure. Aceste două exigențe se referă atât la persoanele examinate, cât și la personalul medical sau paramedical care asigură realizarea examenelor și la dotarea corespunzătoare a laboratoarelor, pentru a se realiza un examen corect de depistare.

e) Costul examenului de depistare care trebuie corelat cu eficiența acestuia.

5.2. Metode de depistare:

- examen clinic;
- examen colpocervicocitologic Babeș-Papanicolaou - date generale. Epiteliul cervical, atât endo-, dar mai ales cel exo-cervical se află într-un continuu proces de remaniere, astfel că celulele straturilor superficiale se descuamează neîncetat și le putem regăsi în secreția vaginală. Acest proces se menține și în cazul epitelului patologic, chiar cu un grad mai mare de intensitate, ritmul de proliferare celulară, ca și *turnover*-ul, fiind mai mare, iar aderența celulară mai mică. Acest lucru face ca celulele discariotice din straturile tot mai profunde ale epitelului să apară frecvent

în secreția vaginală. Prin urmare, citologia exfoliativă în cancerul colului uterin se bazează pe studiul morfologic ale epiteliului de suprafață de la nivelul colului uterin, descuamat în mod fiziologic și acumulat în secreția vaginală din fundul de sac posterior, așa cum a susținut pentru prima oară Aurel Babeș.

Examenul citologic vaginal Babeș-Papanicoclaou a ajuns la un înalt grad de acuratețe în depistarea cancerului colului uterin. El constituie o metodă valoroasă de depistare, datorită următoarelor calități:

- este o tehnică de examinare simplă, netraumatizantă, ușor de efectuat, acceptată cu ușurință de către femeia examinată, datorită caracterului ei neinvaziv;
- permite surprinderea bolii în stadii incipiente (carcinomul micro-invaziv), precum și a leziunilor precanceroase a căror depistare și tratament realizează o profilaxie primară a bolii, mai ales în asociere cu metodele colposcopice;
- are un grad de acuratețe ridicat (sensibilitate și specificitate), care poate ajunge la 90-95%;
- are o aplicabilitate teoretic nelimitată, putând cuprinde, practic, întreaga populație feminină de risc, fapt care îi conferă o deosebită valoare și indicație ca metodă de *screening* în masă;
- este rentabilă, întrucât se adresează unei boli care dă un procent apreciabil de morbiditate și mortalitate;
- se poate repeta pe o perioadă lungă din viața femeii;
- este una dintre cele mai ieftine mijloace de investigație de laborator, nefiind necesar un instrumentar special, altul decât cel existent în orice serviciu de specialitate.

5.3. Condiții de recoltare ale unui frotiu pentru examenul citologic

Recoltarea unui frotiu citologic trebuie efectuată într-un moment potrivit care se plasează la mijlocul intervalului dintre ciclurile menstruale, pentru a evita contaminarea frotiului cu urme de sânge menstrual. Când pacienta se prezintă la medic cu sângerare, acesta este obligat să determine în primul rând dacă aceasta nu este provocată de o leziune cervicală, situație în care efectuarea unui examen citologic se impune chiar în aceste condiții.

O altă condiție majoră pentru a obține un frotiu de bună calitate este aceea de a evita înainte de prelevare orice intervenție în sfera cervico-vaginală. Interpretarea lamelor în prezența sângelui apărut după orice intervenție locală (biopsie, electrocauterizare etc.) se asociază cu un grad ridicat de eroare, interpretarea fiind foarte dificilă. Chiar la câteva săptămâni de la intervenție rezultatul poate fi falsificat de prezența în cantitate ridicată în frotiu a leucocitelor, histiocitelor și a celulelor rezultate din procesele inflamatorii sau regenerative.

Este recomandabil ca pacienta să nu-și fi efectuat cu cel puțin 24 ore înaintea consultației toaleta vaginală, pentru ca materialul celular descuamat în vagin să fie cât mai abundent.

Atunci când pacienta prezintă procese inflamatorii locale (de asemenea, micotice sau parazitare), se impune, mai întâi, tratamentul infecției locale, cunoscând că aceasta poate determina modificări ale citologiei vaginale, care pot mima întreaga gamă de leziuni cervicale de interes oncologic. După terminarea tratamentului, o

dată cu confirmarea vindecării infecției, se recomandă efectuarea examenului citologic. Trebuie interzisă înaintea prelevării orice aplicații locale de anticoncepționale sau substanțe folosite în cadrul colposcopiei lărgite (de aceea, prelevarea frotiului se va face totdeauna înaintea colposcopiei).

5.4. Tehnici de recoltare a frotiului vaginal.

Instrumentarul necesar. Se recomandă folosirea valvelor autostatice (pentru a nu fi necesară prezența unui personal ajutător), iar ca instrument de recoltare o spatulă specială tip Ayre din lemn sau material plastic cu care ar trebui să fie dotat orice cabinet de ginecologie. Unele servicii de ginecologie utilizează fragmente de burete de material plastic de formă și mărime diferită montate într-o pensă port-tampon, chiuretă Volkmann sau o perie specială abrazivă.

Locul de recoltare al frotiului vaginal. În ordine istorică (Babeș-Papanicoclau), se recomandă recoltarea secreției din fundul de sac vaginal posterior (acumulat în cantitate mai abundentă, datorită configurației anatomice și gravitației), apoi Ayre a recomandat așa-numitul “frotiul de grataj”, mult mai bogat în celule și mai puțin expus procesului de liză decât celulele stagnante în secrețiile din fundurile de sac. Acest tip de frotiu se realizează prin ștergerea suprafeței colului cu ajutorul muchiei spatulei sau a buretelui de material plastic, montat în pensa port-tampon.

În recoltarea de rutină este suficientă efectuarea a două frotiuri: unul din fundul de sac posterior, iar al doilea de pe suprafața colului. În situații speciale, se poate efectua și un frotiu endocervical, cu vârful spatulei sau cu un tampon mic montat în pense port tampon, prin rotirea acestuia în canalul cervical. Acest lucru este ușor posibil în cazul multiparelor sau al colurilor beante. De asemenea, în același scop, se poate folosi o chiuretă Volkmann, iar materialul obținut se întinde pe un frotiu separat.

Având spatula, respectiv, burețul montat în pensă port-tampon încărcate cu secreția vaginală astfel recoltată, întinderea frotiului se face printr-o simplă ștergere asupra feței lamei de sticlă, pe cât posibil acoperind cât mai mult din suprafață, cu excepția unei benzi de 7-10 mm la unul din capetele lamei, unde se înscrie numărul de ordine al frotiurilor. Astfel realizată, pelicula de secreție de pe lamă trebuie să fie suficient de subțire pentru ca frotiul să fie transparent, astfel încât ținut în dreptul ochilor să se poată recunoaște obiectele aflate dincolo de lamă. Un frotiu corect întins permite interpretarea perfectă a celulelor, numărul acestora fiind suficient de ridicat pentru a stabili un diagnostic corect.

Această metodă de depistare este recomandată de mai mulți autori în cazul femeilor cu vârsta cuprinsă între 20-65 ani.

Capitolul 6. Elemente de diagnostic în cancerul colului uterin

6.1. Examenul clinic

Este principalul factor care deschide calea tuturor celorlalte mijloace de investigare ale colului uterin. În anumite condiții, examenul clinic poate trezi suspiciunea unei leziuni cervicale de interes oncologic, declanșând astfel întregul mecanism al mijloacelor de stabilire a diagnosticului. Examenul clinic ginecologic este o investigație complexă, care urmărește depistarea precoce a cancerului colului uterin sau a leziunilor precursore. Practic, acest examen presupune:

a. Anamneza - va avea în vedere următoarele elemente de suspiciune:

- vârsta: există, fără discuție, o vârstă de risc pentru cancerul colului uterin, care se situează între 40 și 54 de ani;
- antecedentele familiale de cancer al colului uterin;
- antecedentele personale obstetricale: numărul sarcinilor și nașterilor la o vârstă foarte tânără, numărul avorturilor etc.;
- vârsta menarhei, debutul activității sexuale, vârsta la prima căsătorie, căsătorii multiple etc.;
- antecedente patologice: infecții locale (*trichomonioze, chlamydia*, infecții virale etc.);
- antecedente de leziuni cervicale diagnosticate anterior, tratate sau nu, felul tratamentului;
- examinări profilactice oncologice (clinice, citologice, colposcopice);
- simptome deosebite din sfera genitală în antecedente, dar, mai ales, în prezent: sângerări anormale pe cale vaginală, spontane sau la contact sexual; leucoree și caracterul acestora; durere pelvină, simptom tardiv în cancerul colului uterin. Durerea în etajul abdominal inferior poate fi asociată cu o inflamație cronică, necroze tumorale sau ambele. Durerea în regiunea sacrată sau dorsală poate fi datorată compresiunii plexului lombosacrat sau obstrucției uretrale; tulburări micționale; tulburări rectale.

b. Examinarea pe masa ginecologică : palparea abdominală, inspecția vulvei, examinarea cu speculum, palparea bimanuală.

c. Examinarea rectală.

d. Prelevarea de secreție pentru examenul citologic.

e. Colposcopia - prezintă o evaluare imediată (normală, suspiciuni, pozitivă).

f. Inspecția mamară și palparea (instrucțiuni pentru realizarea controlului periodic al sânilor de către pacientă).

Anamneza poate asigura un întreg volum de informații asupra pacientelor cu risc.

După Rotkin, factorii de risc în cancerul de col uterin pot fi clasificați astfel :

a. Risc scăzut :

- femei fără activitate sexuală;
- folosirea contraceptivelor;
- femei la care s-a practicat histerectomie;

- vârstă mai mare de 60 de ani;
- femei la care s-au practicat examene citologice cervicale, periodic, în timpul vieții;

b. Risc mediu :

- femei cu activitate sexuală;
- femei cu avorturi multiple și/sau nașteri multiple;
- femei ce prezintă ectropion cervical persistent.

c. Risc crescut:

- viață sexuală începută precoce (vârsta sub 20 ani);
- parteneri sexuali multipli;
- căsătorii multiple;
- nivel social scăzut, igienă sexuală defectuoasă.

În funcție de această clasificare, se stabilesc metodele de *screening*, astfel :

a. pentru femeile din grupul “risc scăzut”: controale la intervale lungi sau controale întâmplătoare.

b. pentru femeile din grupul “risc mediu”: test Papanicolau la 2 ani; după două examene negative, se face examinarea frotiului la 3 ani interval.

c. pentru femeile din grupul cu “risc crescut”: test Papanicolau anual.

Au fost enumerate doar câteva din datele care pot fi furnizate de anamneză și care pot orienta clinicianul spre o investigație mai atentă a colului uterin.

Din examenul clinic obiectiv, vizualizarea colului uterin prin aplicarea valvelor sau aplicarea unui specul vaginal este obligatorie și reprezintă prima etapă în secvența oricărei baterii de examinare.

Orificiul extern al colului poate fi vizualizat cu ochiul liber. La nulipare are un aspect punctiform, în timp ce la femeile care au născut apare ca o fantă transversală.

Prin examinare, medicul poate distinge o pată roșie la nivelul exocolului - (eritroplazia), fără a avea o semnificație patologică deosebită, ea putând fi întâlnită la femeile care au născut și la cele care folosesc contraceptive orale hormonale. Pentru stabilirea diagnosticului, în acest caz, este necesară realizarea examenului citologic și colposcopic.

Suspicionăm o leziune precursoră sau canceroasă în cazul sângerării la atingerea exocolului cu spatula.

Carcinoamele invazive pronunțate sunt vizibile cu ochiul liber, fiind caracterizate prin creșteri exofitice, leziuni ulcerative sau infiltrative la nivelul exocolului.

Localizarea procesului neoplazic la femeile tinere se face predominant la nivelul suprafeței exocolului, în timp ce la femeile în vârstă (în special la femeile în postmenopauză) interesează canalul cervical.

O sângerare apărută la nivelul canalului cervical, la o femeie în vârstă, necesită o recoltare de țesut (chiuretaj, conizație).

Orice leziune vizibilă trebuie să fie biopsiată, chiar și în absența unui test Papanicolau atipic.

Palparea este necaracteristică, neconcludentă, în cazul carcinomului intraepitelial și în stadiile precoce de carcinom.

Dacă tumora interesează colul și se extinde la structurile învecinate, prezența carcinomului va fi indicată de următoarele constatări :

– aspectul neregulat, consistența crescută, lipsa de mobilitate cu infiltrarea parametrilor;

– mărirea volumului colului la palparea vaginală, chiar dacă la examinarea suprafeței colului nu avem motive de suspiciune.

Dacă procesul neoplazic se extinde la nivelul peretelui superficial al vaginului, va putea fi simțit cu ușurință prin palpate.

Extensia la nivelul parametrilor poate fi evidențiată prin tact rectal.

6.2. Examinarea citologică

Metodele de diagnostic morfologic s-au impus în depistarea și diagnosticul cancerului genital feminin datorită capacității lor de a semnaliza prezența neoplaziei, în absența unor date clinice concludente.

V. Babeș și C. Daniel preconizează primii în 1927 “posibilitatea diagnosticării cancerului de col uterin prin frotiuri”, semnând astfel actul de naștere al examenului citologic, care va fi, însă, lansat în practica curentă abia în 1943, de către Papanicoclaui și Trant. Aceștia au meritul de a fi pus la punct o tehnică de recoltare și colorare și de a fi oferit un sistem clar și concis de interpretare a semnificației frotiurilor.

Potrivit schemei preconizate de Papanicoclaui, celularitatea frotiului citologic vaginal se poate prezenta în 5 tipuri, cunoscute în practica curentă după gravitatea crescândă a atipiilor celulare :

- clasa I - celule normale fără atipii;
- clasa II - celule cu unele atipii, dar fără nici o suspiciune;
- clasa III - celule cu atipii, care ridică unele suspiciuni, fără să poată afirma malignitatea (frotiu suspect);
- clasa IV - celule izolate cu atipii, sugerând în mod cert malignitatea;
- clasa V - celule maligne în placard, în fapt o microbiopsie.

Citologia exfoliativă permite astfel, pe frotiuri vaginale sau pe material obținut prin aspirație, diagnosticul cancerului de col uterin, inclusiv al carcinomului “*in situ*”, la peste 90% din cazuri, iar al celui de corp uterin în 55-80% din cazuri. Diagnosticul citologic permite, de asemenea, depistarea leziunilor epiteliale de tip displazic ale colului uterin. Sensibilitatea și simplitatea metodei au determinat utilizarea sa și pentru depistarea în masă a cancerului de col uterin. Acțiunile sistematice întreprinse în acest scop au avut ca efect diagnosticarea cancerului cervical în stadii incipiente și scăderea corespunzătoare a cazurilor de cancer în stadii avansate.

Cu timpul, pretențiile față de metodă au crescut, astfel că în locul exprimării lapidare C I-V, astăzi este cerut citologului un diagnostic histologic anticipat, de la care abaterile diagnosticului citologic prezumtiv au ajuns să fie de maximum 5-10%. Unele laboratoare de citologie au abandonat acest sistem și se exprimă în limbaj histologic: frotiu normal, leziune benignă, displazie ușoară și moderată (CIN I-II), displazie agravată și CIE (CIN III), suspect cancer microinvaziv, cancer ferm invaziv, frotiu neinterpretabil (34).

Un mod detaliat de exprimare a frotiului citologic este propus de raportul Walton, 1976, care rezumă 20 de ani de experiență privind acțiunile de depistare întreprinse în Canada:

- frotiu nesatisfăcător;
- fără celule anormale;
- celule anormale, sugerând o leziune benignă (metaplazie, inflamație, trichomonioză, micoze, acțiune virotică etc.);
- celule anormale, sugerând o displazie (ușoară, moderată, severă);
- celule anormale, sugerând CIE;
- celule anormale, sugerând un cancer invaziv;
- celule anormale, sugerând un adenocarcinom;
- celule anormale neclasificabile;

Prin urmare, unul din obiectivele majore ale examenului citologic este stabilirea diagnosticului de malignitate. Citodiagnosticul de malignitate este bazat pe evaluarea devierilor de la normal a mai multor caracteristici celulare. (În marea majoritate a cazurilor, carcinomul invaziv al colului uterin este de tip pavimentos, se dezvoltă la joncțiunea scuamo-cilindrică și este frecvent asociat cu cervicita, displazia severă sau cu un carcinom "*in situ*", leziuni cu o lungă durată de evoluție). În procesul de carcinogeneză, cât și în evoluția ulterioară a bolii canceroase, au fost depistate o serie de stadii succesive, cercetătorii punându-și problema dacă nu cumva este posibil ca înaintea neoplaziei să apară anumite leziuni precursoare, diagnosticate prin mijloace paraclinice. În vederea înțelegerii secvenței leziunilor, trebuie precizate caracteristicile morfologice ale unor anomalii epiteliale de la nivelul colului uterin, și anume (22):

- **hiperplazia reactivă** apare în urma unor condiții iritative și, în special, în asociație cu prolapsul uterin; întregul epiteliu este îngroșat, frecvent apare hipercheratoză și paracheratoză, fără anomalii citologice;

- **hiperplazia celulelor bazale:** celulele stratului bazal sunt hiperactive și formează o zonă care este bine demarcată de stratul intermediar; celulele bazale sunt dispuse în unghi drept față de suprafață;

- **proliferarea și hiperplazia celulelor de rezervă**, situate între celulele cilindrice ale epiteliului endocervical și membrana bazală, se pot instala pe suprafața cervixului, ca în eroziune, sau în jurul glandelor endocervicale. În stadiile inițiale, proliferarea se traduce printr-unul sau două rânduri de celule poliedrice sau cuboidale cu citoplasmă slab bazofilă, discret vacuolizată, cu nucleii ovali și cromatina fină; în stadiile tardive, numărul celulelor de rezervă sporește și apar mai mult de trei rânduri. Pentru a defini această situație se utilizează termenul de hiperplazie.

- **metaplazia**, termen prin care se înțelege schimbarea de formă. În 1958, Willis definește metaplazia ca transformarea unui țesut adult, bine diferențiat, de un anumit tip, într-un alt tip de țesut bine diferențiat, ca răspuns al unor situații normale. Fenomenul trebuie diferențiat de heterotopia de dezvoltare sau heteroplazia, în care țesutul anormal este prezent în urma unei erori de diferențiere. Metaplazia pavimentoasă este frecventă la nivelul colului uterin. În această formă, epiteliul cilindric este înlocuit cu epiteliul pavimentos. Metaplazia pavimentoasă mai este cunoscută și sub termenii de "epidermalizare", "epidermoidalizare", "epidermizare", "prosoplazie" (51). Metaplazia pavimentoasă este o continuare a hiperplaziei celulelor de rezervă, cu maturarea nucleilor și diferențierea citoplasmei; se pot forma

punți intercelulare și în timp ce elementele celulare profunde se orientează în unghi drept față de membrana bazală, cele superioare se orientează paralel cu suprafața. Metaplazia pavimentoasă se poate prezenta sub două forme:

a) **metaplazia pavimentoasă incompletă**: peste celulele de rezervă hiperplaziate, dispuse pe mai multe straturi, se găsesc celule cilindrice dispuse în strat continuu sau discontinuu; celulele mucoide apar degenerate, uneori fiind reprezentate numai spații mici, rotunde, conținând polinucleare;

b) **metaplazia pavimentoasă completă**: înlocuirea epiteliului cilindric printr-un epiteliu pavimentos. Noul epiteliu formează plăci neregulate de celule scuamoase, cu stratificație, însă, incompletă.

Deci, formarea epiteliului metaplastic începe inițial sub un strat celular columnar. Există diverse opinii asupra originii celulelor predecesoare. Una dintre teorii are în vedere o celulă de rezervă subcilindrică, bipotențială, care completează stratul celular columnar (cilindric), dar este și capabilă de o diferențiere scuamoasă, în condițiile stimulării ei. O teorie mai nouă se referă la o celulă stromală migratoare, care traversează membrana bazală și care va fi considerată ca un răspuns fiziologic normal la schimbările înconjurătoare. Este, totuși, mai puțin stabilă decât epitelul scuamos nativ și poate deveni locul neoplaziei. Ectropionul cervical acoperit cu epiteliu scuamos columnar și metaplastic poate fi considerat zonă de transformare (51).

Așa cum s-a arătat anterior, rezultatul categoric anticipează diagnosticul anatomo-patologic (34). Distincția dintre formele de displazie și carcinomul "*in situ*" este, uneori, foarte dificilă. Numeroase lucrări clinice și experimentale au arătat continuitatea între displazie și carcinom. Din acest motiv, Richart și Koss redefinesc cu termenul general de "neoplazie cervicală intraepitelială". CIN este definit ca un spectru de modificări intraepiteliale, care începe ca un neoplasm intraepitelial, în general, bine diferențiat, și care, tradițional, a fost clasificat ca o displazie foarte ușoară, care se sfârșește ca un carcinom invaziv. CIN prezintă trei grade, care corespund următoarelor leziuni displazice:

- **CIN gradul I** - displazie foarte ușoară și ușoară;
- **CIN gradul II** - displazie moderată;
- **CIN gradul III** - displazie severă și carcinom *in situ*.

Evidențierea citologică a malignității apare, în primul rând, la nivelul nucleilor, aceștia fiind anormali în toate gradele de CIN.

Diferențierea între gradele de CIN este pusă, de regulă, pe seama dezordinii gradului de maturare scuamoasă. Ca și celulele germinale normale postmitotice, celulele neoplazice suferă maturarea și devin aliniate și organizate în straturi recunoscute. Capacitatea pentru diferențiere este uneori modificată la o mai mică sau mai mare extensie a neoplaziei.

CIN I sau displazia ușoară arată un grad considerabil al diferențierii scuamoase. Celulele neoplazice păstrează caracterele lor bazaloide pentru o treime sau pentru întreaga grosime a epiteliului, suferind un proces de maturare și devenind stratificate. Celulele din zona superficială dobândesc mărimea și forma celulelor scuamoase intermediare (fig. 6.1.). În CIN II, maturarea nu progresează sub straturile intermediare sau parabazale, două treimi inferioare ale epiteliului rămânând imature (fig. 6.2.). CIN III este caracterizat prin absența maturării sau printr-o maturare

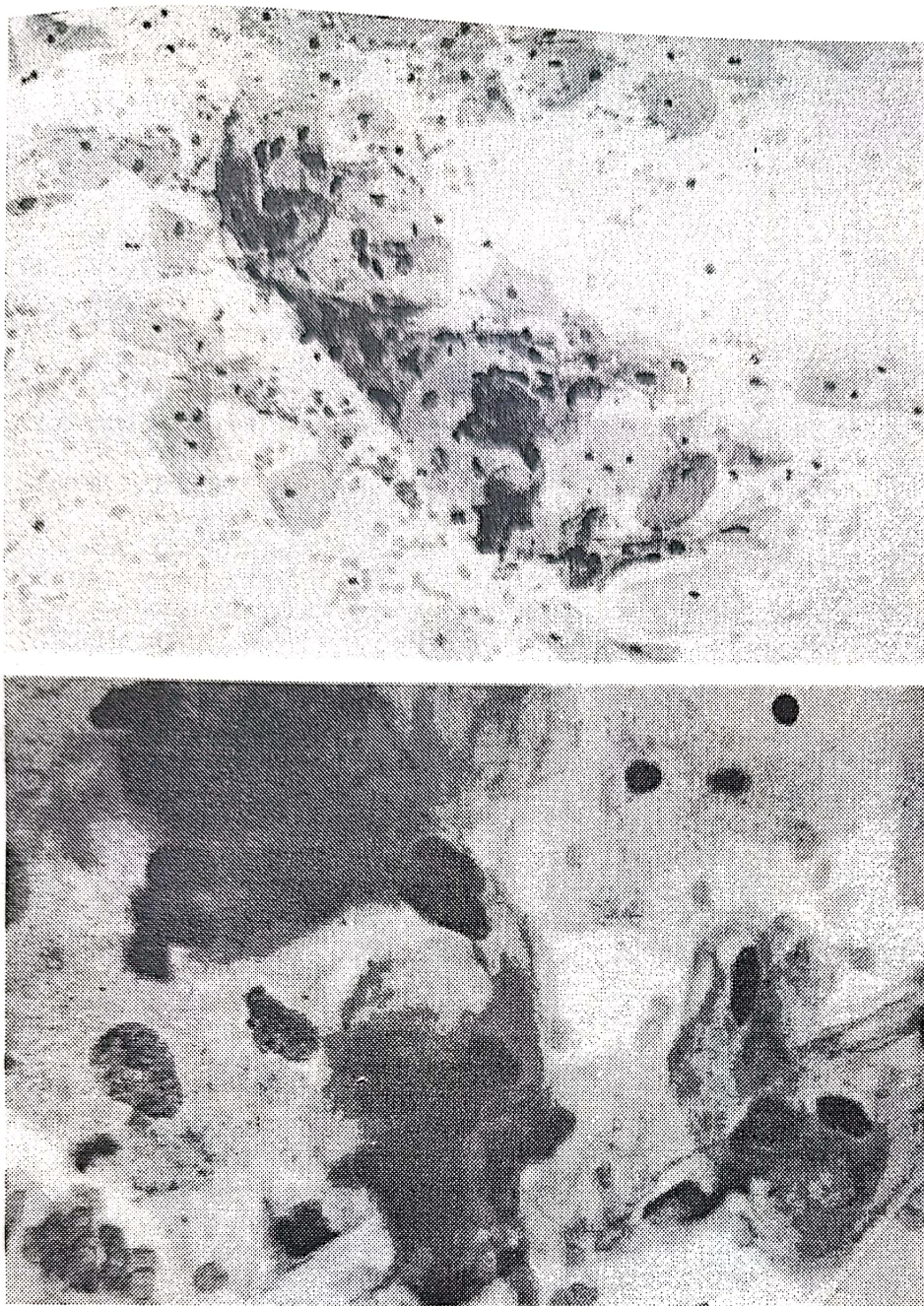


Fig. 6.1. CIN I

minimă; toată grosimea epiteliului este formată din celule prost diferențiate sau nediferențiate, care formează un singur strat multistratificat. În unele cazuri, o mică lărgire sau aplatizare a celulelor de la suprafață poate fi evidentă (fig. 6.3). În general, în CIN I sau CIN II grosimea epiteliului este mai mare decât la CIN III, datorită unei cantități mai abundente de citoplasmă.

Evaluarea citologică a gradului leziunii are la bază faptul că frotiul cervical recoltat conține celule din stratul superficial al epiteliului. Gradul de diferențiere al focarelor neoplazice poate fi dedus din tipurile de celule anormale predominante. Termenul de discarioză a fost stabilit de Papanicoclaou pentru a defini o celulă cu nucleu malign și pentru o citoplasmă mai mult sau mai puțin normală.

În CIN celulele diferențiate seamănă cu copia lor benignă. Tipul intermediar de celule cu nucleu care poartă amprenta neoplaziei (discarioze celulare intermediare) indică un epiteliu care s-a diferențiat la acest nivel; frotiul ar putea fi, prin urmare, sugestiv pentru CIN I. Dimpotrivă, predominanța celulelor discariotice parabazale

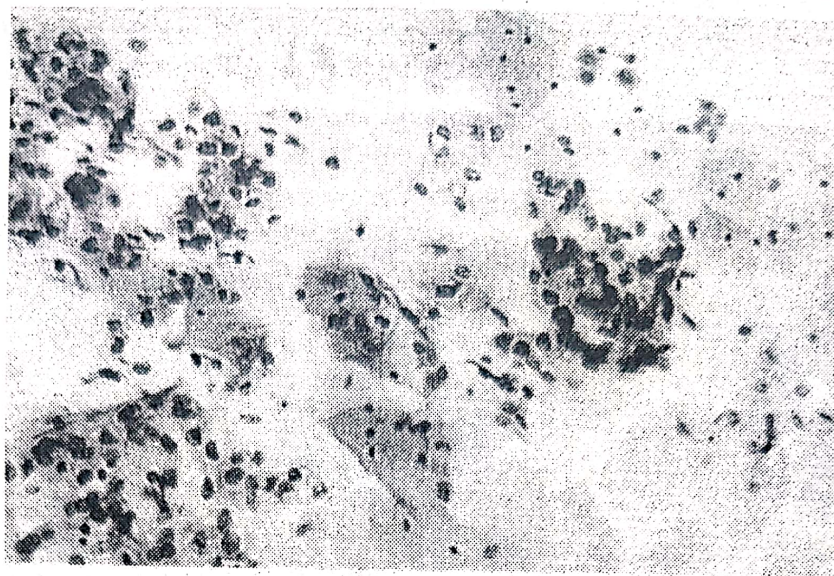
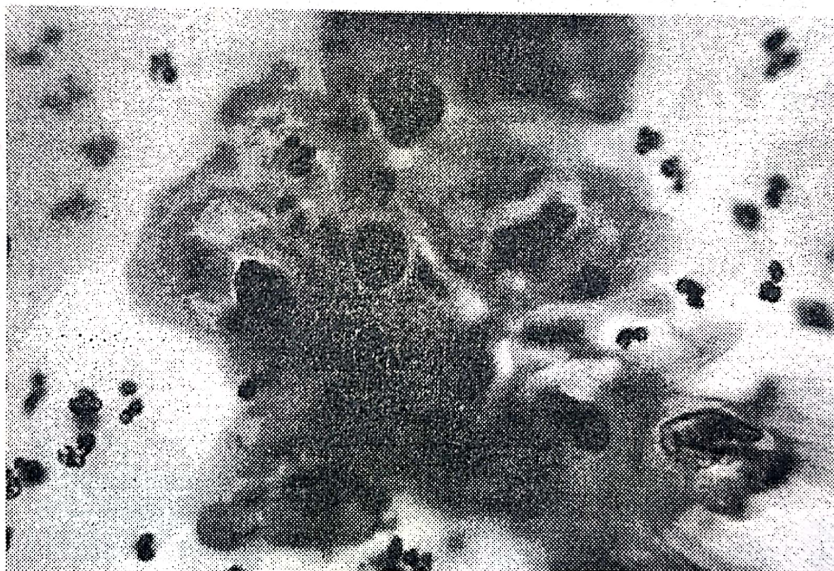


Fig. 6.2.
CIN II



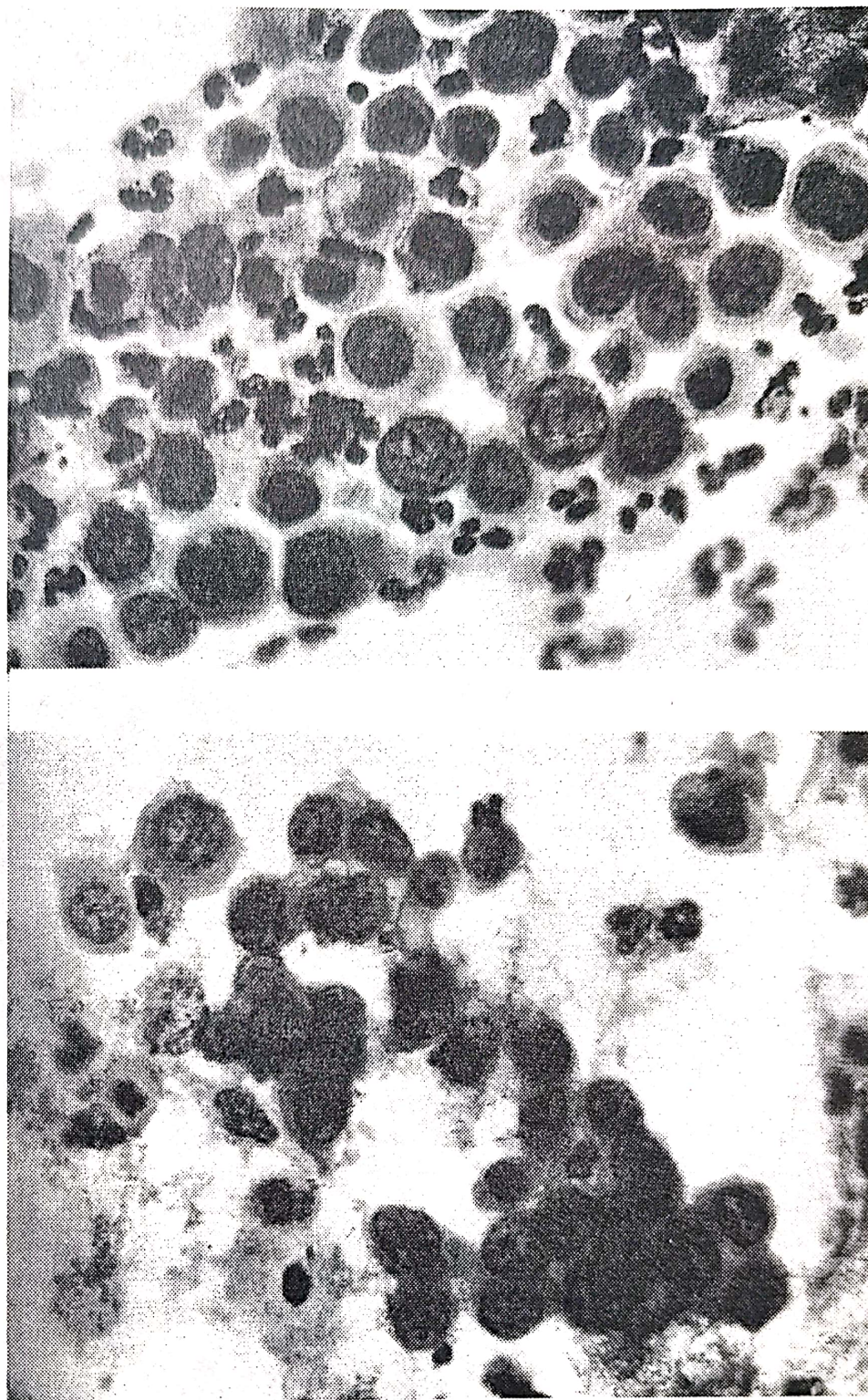


Fig 6.3.
CIN III

sau bazale indică, posibil, focare diferențiate minime sau CIN I. Celulele discariote, moderat maturate, ar putea sugera CIN II. Într-un carcinom epitelial pot exista variate focare și poate fi prezent chiar într-un singur caz întregul spectru al atipiilor epiteliale.

Aspectul celular al unui carcinom invaziv este diferit de acela al unei leziuni intraepiteliale în 75-85% din cazuri. Fac excepție unele cazuri precoce sau cazurile în care suprafața epiteliului este intactă. Frotiul unui carcinom invaziv pune în evidență necroze tisulare, exudat inflamator și alterări ale vaselor (diateza canceroasă). Celulele scuamoase diferențiate dintr-o leziune invazivă sunt, arareori, asemănătoare copiei lor benigne. Astfel, ele sunt mai mari, anormale ca formă și

prezintă un grad de pleomorfism moderat sau marcat. Celulele carcinomului invaziv slab diferențiat sunt adesea mai mici decât celulele CIN 3 și, în interiorul unor zone restrânse, prezintă unele variații de la ciorchine la ciorchine. Unele carcinoame invazive slab diferențiate sunt, totuși, monomorfe și diateza canceroasă este absentă, astfel încât distincția între o leziune invazivă și una "*in situ*" este dificil de realizat.

Ca și în CIN, evaluarea citologică a gradului se bazează pe tipul de celulă predominant (fig. 6.4.).

Adenocarcinomul endocolului reprezintă 10% din carcinomul cervical, fără a fi frecvent întâlnit în citologia ginecologică de rutină. Endocervixul poate fi punctul de plecare al unui carcinom "*in situ*", care, la rândul lui este precursorul unei leziuni invazive.

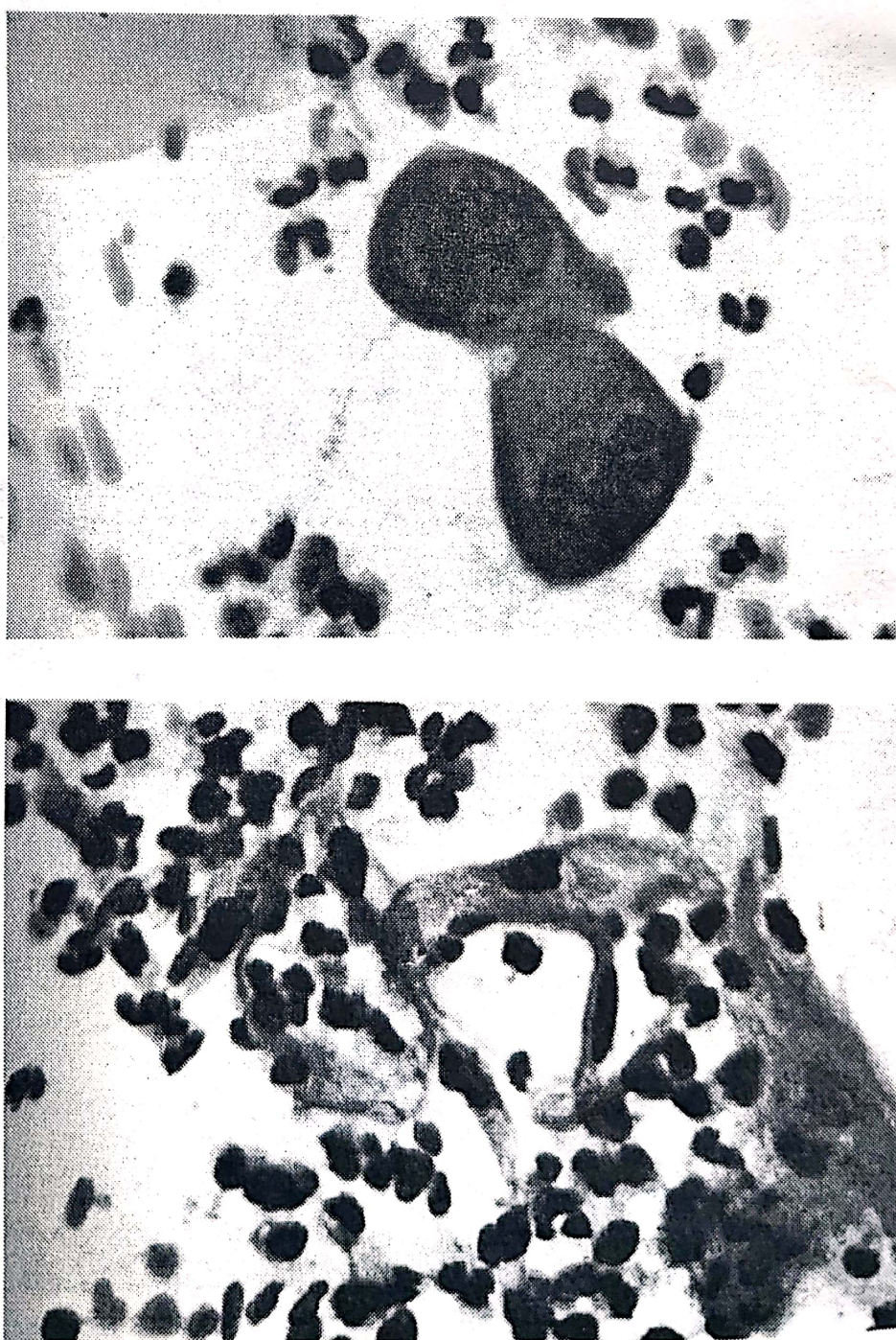


Fig. 6.4.
Carcinom scuamos
moderat diferențiat

În adenocarcinomul cervical din fig. 6.5 cele două celule carcinomatoase mari sunt strâns aderente. Periferia lor este zimțată la suprafața superioară a punctului de joncțiune a celor două celule, marginea inferioară este continuă, rotundă și netedă. Citoplasma conține vacuole secretorii de mărime variabilă; nucleii sunt împinși la periferie și marginile lor exterioare coincid cu limita exterioară a celulelor. Raportul nucleo-citoplasmatic al celulelor secretorii, benigne sau maligne, variază invers proporțional cu gradul distensiei citoplasmei fiind destul de redus la aceste celule. Gradul hiperchromaziei nucleare este accentuat prin compresiunea nucleilor.

Evaluarea colposcopică și biopsia realizate din zonele suspecte sunt procedee absolut necesare pentru confirmarea diagnosticului.

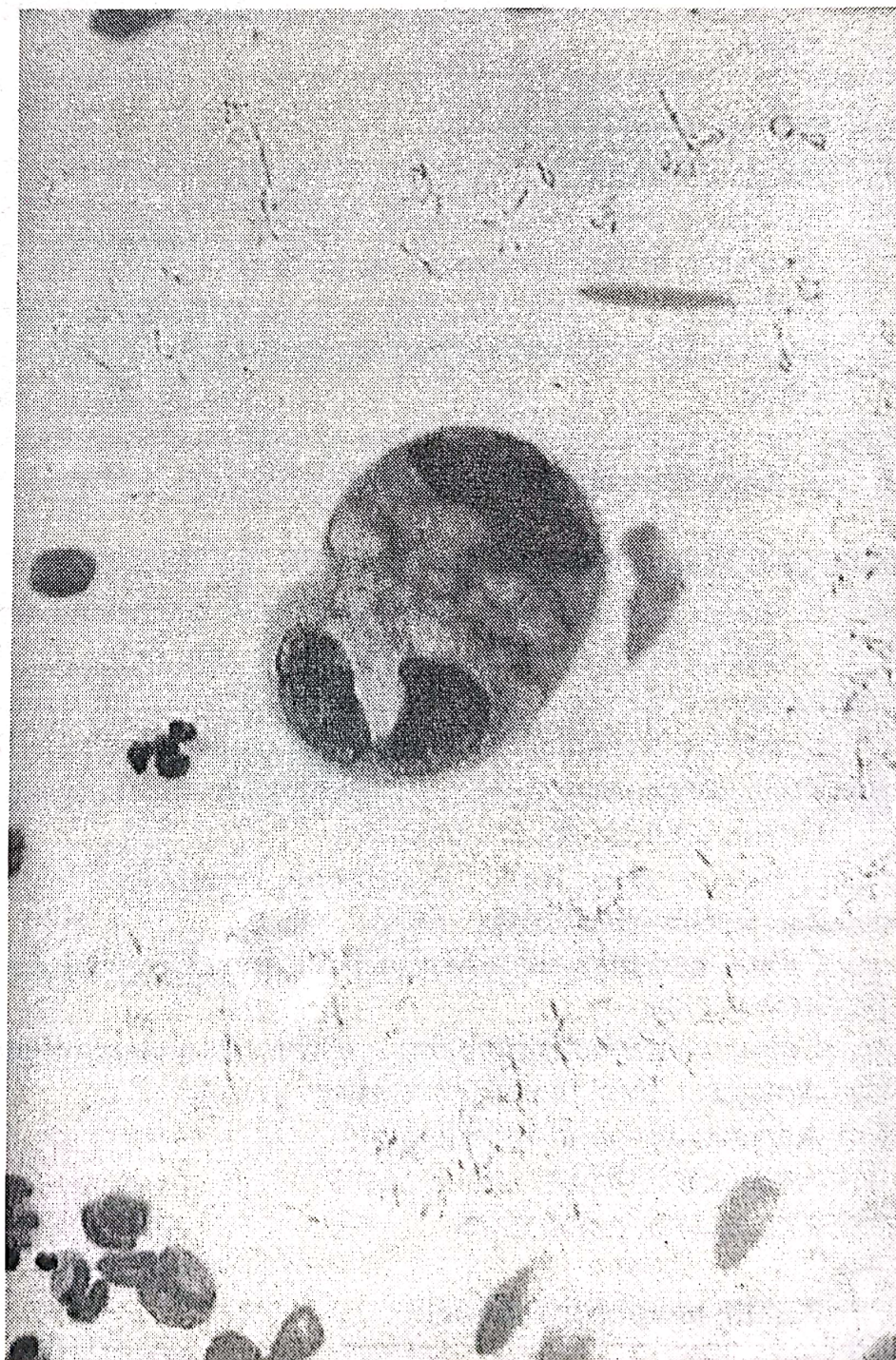


Fig. 6.5.
Adenocarcinom
endocervical

În 1991, participanții la Bethesda System Workshop au stabilit noi criterii de apreciere a anormalităților specimenelor la nivelul colului uterin. A rezultat, astfel, următoarea clasificare:

1. Modificări celulare benigne:

1.1. Infecția

Trichomonas vaginalis;

Organisme fungice morfologic - compatibile cu *Candida Spp*;

Predominanța coco-bacililor compatibili cu schimbare în flora vaginală;

Bacterii morfologic compatibile cu *Actinomyces Spp*;

Schimbări celulare asociate cu virusul *Herpes Simplex*;

Altele.

1.2. Modificări reactive:

Schimbări celulare reactive asociate cu :

Inflamații (incluzând repararea tipică);

Atrofii cu inflamație (vaginită atrofică);

Radiații;

Dispozitive intrauterine pentru contracepție (IUD);

Altele.

2. Anormalități ale celulelor epiteliale:

2.1. Celule scuamoase:

Celule scuamoase atipice cu semnificați nedeterminate (ASCUS);

Leziunea intraepitelială scuamoasă de grad redus (LSIL), incluzând papilloma virusul uman (HPV), displazia benignă/neoplazia intraepitelială cervicală (CIN I);

Leziunea intraepitelială scuamoasă de grad înalt (HSIL), incluzând displazia moderată, displazia severă și carcinomul "in situ"/CIN 2 și CIN3;

Carcinomul celular scuamos.

2.2. Celule glandulare.

Celule endometriale, benigne din punct de vedere citologic la femeile în postmenopauză;

Celule glandulare atipice cu semnificație nedeterminată (AGUS).

Adenocarcinomul endocervical ;

Adenocarcinomul endometrial;

Adenocarcinomul extrauterin;

Adenocarcinomul, NOS.

3. Alte neoplasme maligne.

1. Modificări celulare benigne.

1.1. Infecția

a. *Trichomonas vaginalis*: organisme cianofilice, în formă de pară, cu diametrul între 15-30 mm.

Nucleul este palid, vezicular și localizat excentric.

Granulele eozinofilice din citoplasmă sunt adesea evidente.

Leptothrix-ul poate fi observat în asociere cu *Trichomonas vaginalis*, constatare care nu poate fi considerată un diagnostic, dar sugerează prezența trichomoniazei.

b. Organisme fungice morfologic compatibile cu *Candida Spp.*

Candida albicans este cauza comună a vulvo-vaginitelor fungice, recunoscute prin prezența miceliilor segmentate și prin sporii rotunzi.

c. Predominanța cocobacililor compatibili cu variații ale florei vaginale:

Película de bază a cocobacililor mici este evidentă. Celulele scuamoase individuale pot fi acoperite de un strat de cocobacili, în special de-a lungul marginii membranei celulare, formând așa-numitele celule "ghem".

Absența evidentă a lactobacililor.

d. Bacterii morfologic compatibile cu *Actinomices Spp.*

Blocuri dezorganizate de organisme filamentoase sunt recunoscute ca "ciorchini de mingi de bumbac", de putere scăzută.

Pot fi identificate, de asemenea, granule de sulf, formate de masele de leucocite aderente la microcoloniile organismului cu filamente îngroșate sau în formă de măciuci la periferie.

În mod obișnuit, este evident un răspuns caracterizat prin prezența leucocitelor polimorfonucleare.

e. Modificări celulare asociate cu *Herpes simplex*.

Nucleii prezintă un aspect gelatinos transparent, cu o intensificare a învelișului nuclear cauzată de îndepărtarea spre periferie a cromatinei.

Există incluziuni intranucleare eozinofilice dense, înconjurate de un halou sau de o zonă clară.

Sunt caracteristice, dar nu totdeauna prezente, celule epiteliale multinucleate mari cu vacuole intranucleare mici, adesea asociate cu particule intranucleare ceanofinice; celulele mononucleate cu caracteristicile nucleare descrise mai sus, pot susține diagnosticul.

Lactobacilii sunt un grup deosebit de *Lactobacillus Spp*, care constituie un component major al florei vaginale normale. Predominanța cocobacililor reprezintă o variație în flora vaginală, de la lactobacili la un proces polimicrobian, care implică mai multe tipuri de bacterii anaerobe permanente sau facultative, cum ar fi *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus Spp*. Această observație poate, într-un anumit context clinic, să asigure probe pentru diagnosticul clinic al vaginitei bacteriene. Totuși această variație a florei (cu sau fără celule "ghem" însoțitoare) nu este specifică și nici suficientă pentru diagnostic.

Diagnosticul *Chlamydiei Spp.* nu este inclus în sistemul de clasificare Bethesda (TBS), datorită unui diagnostic mai puțin precis al citologiei de rutină pentru acest micro-organism. Sunt, totuși, disponibile metodele de detecție mai specifice cum ar fi culturi și teste imuno-enzimatice.

3.1.2. Modificări reactive

Modificările celulare reactive sunt de natură benignă, asociate cu inflamația (incluzând repararea tipică), atrofie cu inflamație (vaginită atrofică), radiația, dispozitive intrauterine de contracepție (IUD) și alte cauze nespecifice.

a. Modificări celulare reactive asociate cu inflamație

Mărimea nucleului este, în mod obișnuit, minimă (1,5-2 x aria nucleului celulei scuamoase intermediare normale); o excepție o formează celulele endocervicale care pot prezenta o mărire nucleară superioară. Ocazional, se poate observa binucleerea sau multinucleerea. Poate fi prezentă hiperchromazia benignă, dar structura și distribuția cromatinei păstrează o granulație uniformă. Prin degradarea nucleului poate rezulta *karyopyknosis* și *karyorexis*. Contururile nucleare sunt netede, rotunjite și uniforme. Pot fi prezenți nucleoli unici sau multipli, proeminenți. Citoplasma poate prezenta policromazie, vacuolizare sau un *halo* perinuclear, dar fără îngroșare periferică.

Într-o reparare tipică pot fi remarcate oricare din schimbările prezentate mai sus; totuși, celulele apar în straturi plate, unistratificate, cu menținerea polarității nucleare și cu indice mitotic tipic; nu sunt observate celule unice cu modificări nucleare.

b. Modificări celulare reactive asociate cu atrofia, cu sau fără inflamație

Se constată o mărire nucleară generalizată în celulele scuamoase atrofice sau în celulele din stratul parabazal, dar fără o hiperchromazie semnificativă. Autoliza poate apare la nuclei simpli.

Pot fi prezente celule degenerate oranjofile sau celule eozinofilice parabazale cu *pyknosis* nuclear și cu aspect parakeratotic.

Poate apare un exudat inflamator abundent și un strat granular bazofilic asemănător unei diateze tumorale.

Poate fi observat un material amorf, cu caracteristici bazofilice (bobițe albastre) care reflectă, probabil, celule degenerate parabazale.

c. Modificări celulare reactive asociate cu radiații.

Mărimea celulei este evident crescută, fără o creștere substanțială a raportului nucleu-citoplasmatic. Pot apare forme celulare bizare.

Nucleii măriți pot prezenta modificări degenerative incluzând paloarea nucleară, aspectul pătat al cromatinei și vacuolizarea nucleară. Nucleii variază în mărime, anumite grupuri celulare prezentând atât nuclei măriți, cât și nuclei de mărime normală; este frecventă binucleerea sau multinucleerea. Este posibilă existența unei anumite hiperchromazii nucleare. Pot fi remarcați nucleoli unici sau multipli, proeminenți, dacă este prezentă o reacție reparatorie coexistentă. Vacuolizarea citoplasmei poate fi observată împreună cu aspectul policromatic al citoplasmei.

Diagnosticul *Chlamydiei Spp.* nu este inclus în sistemul de clasificare Bethesda (TBS), datorită unui diagnostic mai puțin precis al citologiei de rutină pentru acest micro-organism. Sunt, totuși, disponibile metodele de detecție mai specifice cum ar fi culturi și teste imuno-enzimatice.

3.1.2. Modificări reactive

Modificările celulare reactive sunt de natură benignă, asociate cu inflamația (incluzând repararea tipică), atrofie cu inflamație (vaginită atrofică), radiația, dispozitive intrauterine de contracepție (IUD) și alte cauze nespecifice.

a. Modificări celulare reactive asociate cu inflamație

Mărimea nucleului este, în mod obișnuit, minimă (1,5-2 x aria nucleului celulei scuamoase intermediare normale); o excepție o formează celulele endocervicale care pot prezenta o mărire nucleară superioară. Ocazional, se poate observa binucleerea sau multinucleerea. Poate fi prezentă hiperchromazia benignă, dar structura și distribuția cromatinei păstrează o granulație uniformă. Prin degradarea nucleului poate rezulta *karyopyknosis* și *karyorexis*. Contururile nucleare sunt netede, rotunjite și uniforme. Pot fi prezenți nucleoli unici sau multipli, proeminenți. Citoplasma poate prezenta policromazie, vacuolizare sau un *halo* perinuclear, dar fără îngroșare periferică.

Într-o reparare tipică pot fi remarcate oricare din schimbările prezentate mai sus; totuși, celulele apar în straturi plate, unistratificate, cu menținerea polarității nucleare și cu indice mitotic tipic; nu sunt observate celule unice cu modificări nucleare.

b. Modificări celulare reactive asociate cu atrofia, cu sau fără inflamație

Se constată o mărire nucleară generalizată în celulele scuamoase atrofice sau în celulele din stratul parabazal, dar fără o hiperchromazie semnificativă. Autoliza poate apare la nuclei simpli.

Pot fi prezente celule degenerate oranjofile sau celule eozinofilice parabazale cu *pyknosis* nuclear și cu aspect parakeratotic.

Poate apare un exudat inflamator abundent și un strat granular bazofilic asemănător unei diateze tumorale.

Poate fi observat un material amorf, cu caracteristici bazofilice (bobițe albastre) care reflectă, probabil, celule degenerate parabazale.

c. Modificări celulare reactive asociate cu radiații.

Mărimea celulei este evident crescută, fără o creștere substanțială a raportului nucleu-citoplasmatic. Pot apare forme celulare bizare.

Nucleii măriți pot prezenta modificări degenerative incluzând paloarea nucleară, aspectul pătat al cromatinei și vacuolizarea nucleară. Nucleii variază în mărime, anumite grupuri celulare prezentând atât nuclei măriți, cât și nuclei de mărime normală; este frecventă binucleerea sau multinucleerea. Este posibilă existența unei anumite hiperchromazii nucleare. Pot fi remarcați nucleoli unici sau multipli, proeminenți, dacă este prezentă o reacție reparatorie coexistentă. Vacuolizarea citoplasmei poate fi observată împreună cu aspectul policromatic al citoplasmei.

d. Modificări celulare reactive asociate cu IUD

Celulele glandulare apar în ciorchini mici, formați din 5 până la 15 celule dispuse într-un strat distinct. Pot fi prezente, ocazional, celule epiteliale unice cu diametrul nuclear crescut și cu un raport nucleu-citoplasmatic crescut. Degenerarea nucleară poate fi observată în mod frecvent. Nucleii pot fi proeminenți. Cantitatea de citoplasmă variază și, în mod frecvent, vacuole mari pot înlocui nucleul, creând un aspect de “inel cu pecete”. Sunt prezente, uneori, calcificări.

Această categorie include modificări reparatorii sau o “reparare tipică”, care pot implica epiteliul scuamos, cilindric și metaplazia scuamoasă. O mărire a nucleului și nucleoli proeminenți, caracteristici unei reparări, pot apare într-o leziune mai semnificativă. Totuși, într-un proces reparator, celulele apar într-un singur strat cu nucleii orientați în aceeași direcție, conferind un aspect de “șuvoi” fragmentelor epiteliale. În plus, celulele unice cu modificări nucleare sunt absente. Dacă sunt prezente anizonucleozis, neregularități în distribuția cromatinei și variații în forma și mărimea nucleolilor, așa-numita “reparare atipică”, modificările pot fi categorisite ca celule scuamoase sau celule glandulare atipice cu semnificație nedeterminată.

Poate fi remarcat, în contextul atrofiei, un spectru de schimbări morfologice. Modificările celulare includ :

- celule de tip intermediar cu nucleu normocromi sau hiperchromatici benigni, mărit de 3-5 ori aria unui nucleu celular scuamos normal atrof.
- degenerare, rezultând din celulele oranjeofilice, parakeratozice cu nucleu picnotici hiperchromatici.
- stratul unic de celule bazale imature, cu nucleu ușor mărit, care pot fi alungiți și hiperchromatici.
- nucleu în fâșii, rezultând din autoliză.

Deși celulele scuamoase atrofile pot prezenta o mărire nucleară și/sau o ușoară hiperchromazie, distribuția cromatinei și contururile nucleare rămân uniforme. Uneori, este prezentă inflamația bazofilară granulară, cât și “bobițele albastre”, bănuite a reprezenta mucusul condensat sau celule degenerate.

Modificările acute induse de iradiere dispar în mod frecvent la câteva săptămâni de la terminarea iradierii. Totuși, la unele paciente, alterările pot persista o perioadă nedefinită. Aceste schimbări cronice pot include o mărire nucleară, hiperchromazie benignă și reacție de colorare policromatică persistentă a citoplasmei. Anumiți agenți terapeutici pot produce schimbări în celulele cervicale epiteliale similare cu acelea observate ca efect acut sau cronic de iradiere.

Ciorchinii de celule glandulare reactive observați uneori la femeile cu IUD pot fi celule cilindrice, endometriale sau endocervicale; ele sunt exfoliate, ca rezultat al iritației cronice produsă de aparat și pot dura mai multe luni după îndepărtarea acestuia. Celulele pot fi împărțite în ciorchini tridimensionali sau sub formă de celule unice.

Ciorchinii glandulari tridimensionali cu citoplasmă vacuolizată și modificări nucleare pot semăna cu ciorchinii de celule întâlniți în adenocarcinomul endometrului, tubei sau ovarului. Celulele unice cu un raport nucleu-citoplasmatic ridicat pot părea un SIL de grad înalt; totuși, spectrul morfologic al anormalităților

adesea asociate cu leziunile precursore adevărate este absent. În general, diagnosticul adenocarcinomului ar trebui realizat cu multă precauție în prezența unui IUD. Dacă există cea mai mică îndoială asupra semnificației anormalităților celulare, va trebui recomandată îndepărtarea IUD, după care va urma repetarea testului.

2. Anormalități celulare epiteliale.

2.1. Celule scuamoase

a. Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASCUS).

Sunt anormalități celulare mult mai marcate decât cele atribuite modificărilor reactive, dar care, cantitativ sau calitativ, nu pot conferi un diagnostic definitiv de leziune intraepitelială scuamoasă (SIL). Întrucât schimbările celulare din categoria ASCUS pot reflecta o schimbare benignă exuberantă sau o leziune potențială care nu poate fi clasificată fără echivoc, ele vor fi considerate ca fiind de semnificație nedeterminată.

Mărirea nucleului este de 2,5-3 ori mărimea nucleului celulei scuamoase intermediare normale, cu o ușoară creștere a raportului nucleocitoplasmatic. Pot fi remarcate variații în forma și mărimea nucleului, cât și binucleerea. Poate fi prezentă hipercromazia benignă, dar cromatina rămâne distribuită fără granularitate. Componentele nucleare sunt netede și regulate. Se pot observa doar foarte mici neregularități.

ASCUS este un diagnostic de excludere pentru concluziile citopatologice, insuficiente pentru a permite un diagnostic specific.

În ciuda eforturilor depuse pentru a asigura criterii specifice pentru ceea ce constituie ASCUS, utilizarea acestui termen rămâne încă variabilă. Totuși, frecvența diagnosticurilor ASCUS nu ar trebui să depășească de 2-3 ori rata SIL. De exemplu, în condițiile unei frecvențe SIL de 2% pentru practica de laborator, frecvența ASCUS nu trebuie să depășească 6%.

ASCUS nu este sinonim cu termenii utilizați anterior, ca "atipie", "atipie benignă", "atipie inflamatorie" și "atipie reactivă", termeni care includeau leziuni în mod curent clasificate în TBS ca "modificări celulare". Anormalitățile celulare din categoria ASCUS pot fi legate de un număr de factori etiologici, dar nu a putut fi determinată o cauză definitivă a concluziilor citologice. Reacțiile epiteliale exuberante, inflamația, repararea și modificările celulare nediagnosticate înaintea leziunii intraepiteliale sau însoțind-o pot avea caracteristici citologice similare.

Adesea ASCUS implică mărirea nucleului celulelor scuamoase cu citoplasmă matură de tip superficial intermediar. Un diagnostic diferențial se face între o modificare reactivă benignă la un stimul și LSIL.

Aspectele citopatologice ale HPV: caracterizat prin imagini bine definite, clare optic, prezentând o cavitate perinucleară asociată cu o margine de citoplasmă îngroșată, cât și alterări nucleare, sunt clasificate LSIL.

Celulele care prezintă doar o parte din aceste caracteristici sugestive pentru efectele citopatologice HPV sunt incluse în categoria ASCUS. Trebuie remarcat că

vacuolizarea citoplasmei fără nici o atipie nucleară este considerată o schimbare celulară benignă și nu ar trebui să fie clasificată ca LSIL sau ASCUS.

În timp ce în majoritatea cazurilor de ASCUS citoplasma are un aspect matur, pot apare schimbări în celulele metaplazice scuamoase mai puțin mature (așa-numita "metaplazie atipică"). Mărirea nucleară amplifică de 1,5-2 ori aria unui nucleu metaplazic scuamos normal sau de 3 ori aria unui nucleu al celulei scuamoase intermediare normale. În această situație, diagnosticul diferențial este situat între metaplazia reactivă și HSIL. LSIL nu este luat în considerare.

Modificări celulare marcate, incluzând fragmente de țesut sau straturi de celule scuamoase imature, așa-numita "reparare atipică", sunt incluse în categoria ASCUS, dar au o imagine citologică diferită. În repararea tipică, celulele apar în straturi unice și sub formă de sincițiu și conțin nucleoli proeminenți. Totuși nucleii "în palisadă", anizonucleoza semnificativă, cât și neregularitățile în distribuția cromatinei, care depășesc modificările observate la repararea tipică, sunt considerați ASCUS. Diagnosticul diferențial este situat între un proces reparator exuberant și carcinom. Reacțiile reparatorii atipice lipsesc atât în diateza tumorală, cât și în numeroase celule anormale izolate, caracteristici ale carcinomului celular scuamos.

Un spectru de modificări morfologice reactive benigne poate fi observat în localizarea atrofică; ocazional, aceste modificări devin atât de marcate, încât HSIL sau carcinomul scuamos nu pot fi excluse. Poate fi luat în considerare un diagnostic de ASCUS asociat cu atrofie, dacă celulele prezintă:

- mărirea nucleului (cel puțin de 2 ori față de normal) și hiperchromazia semnificativă;
- neregularități în conturul nuclear sau distribuție a cromatinei;
- pleomorfism marcat, în formă de mormoloc sau celule-fus.

O terapie scurtă cu estrogeni urmată de repetarea testului poate fi de folos pentru stabilirea unui diagnostic definitiv. Modificările benigne produse de atrofii vor fi înlăturate după stimulare extrogenică; modificări atipice rezultând dintr-o leziune precanceroasă semnificativă vor persista și vor fi detectate cu mai multă ușurință într-un mediu de celule mature.

Hiperkeratoza, parakeratoza și diskertoza sunt termeni utilizați în trecut și care nu mai sunt incluși în terminologia TBS. Clasificarea modificărilor celulare care foloseau înainte termenii mai sus amintiți depinde de aspectul citoplasmei și alterarea nucleară.

Așa-numita hiperkeratoză anucleată poate indica o modificare celulară reactivă benignă. Celulele scuamoase poligonale în miniatură, cu citoplasmă densă, oranjofilică sau eozinofilică și nucleii picnotici mici, așa-numita parakeratoză, reprezintă, în mod obișnuit, o schimbare reactivă benignă și nu trebuie considerată o anormalitate epitelială. Totuși celulele difuzează unic sau în ciorchini tridimensionali, demonstrând pleomorfismul celular - forme caudale sau elongate. Asociat acestor modificări, creșterea mărimii nucleului sau cromazia ar trebui clasificate ASCUS sau SIL, în funcție de gradul anormalităților celulare. Astfel de modificări au fost anterior clasificate ca "diskeratoze" sau "parakeratoze atipice".

2.1.2. Leziunea intraepitelială scuamoasă (SIL)

Cuprinde un spectru de anormalități epiteliale cervicale neinvazive, în mod obișnuit clasificate drept *condyloma* plată, displazie/carcinom "*in situ*" și CIN. În TBS ele sunt divizate în leziuni de grad scăzut și leziuni de grad înalt. Primele cuprind modificări celulare asociate cu HPV (așa-numita atipie koilocytotică) și displazia medie/CIN I. Leziunile de grad înalt cuprind displazia moderată, displazia severă și carcinomul "*in situ*"/CIN II, III.

a. LSIL

Celulele sunt dispuse într-unul sau mai multe straturi.

Anormalitățile nucleare sunt în general limitate de celulele cu citoplasmă de tip matur sau superficială. Mărirea nucleară este egală cu de cel puțin 3 ori aria nucleilor intermediari normali, rezultând o creștere a raportului nucleo-citoplasmatic. Sunt evidente variații moderate în mărimea și forma nucleară. Sunt adesea prezente binucleerea sau multinucleerea. Este observată și hiperchromazia, iar cromatina este uniform distribuită; alternativ, cromatina poate apare degenerată sau pătată, dacă se asociază cu modificările citopatologice ale HPV.

Membranele nucleare sunt fie perfect vizibile cu ușoare neregularități, fie inaparente când cromatina are un aspect pătat.

Nucleolii sunt rareori prezenți, iar atunci când există, prezența lor este discretă.

Celulele prezintă margini celulare distincte. Celulele care au o cavitate perinucleară clară optic, bine definită, o zonă densă de citoplasmă dispusă periferic, trebuie să prezinte anormalitățile nucleare mai sus menționate pentru a fi diagnosticate ca LSIL; haloul perinuclear în absența anormalităților nucleare nu este suficient pentru diagnostic.

b. HSIL

Celulele apar în mod obișnuit unice, în straturi sau ca agregate sincițiale.

Anormalitățile nucleare se întâlnesc predominant în celulele scuamoase cu citoplasmă metaplazică "imatură", dantelată, difuză sau densă; ocazional, citoplasma este matură și dens keratinizată.

Mărirea nucleară este apropiată de cea observată în LSIL, dar aria citoplasmatică este scăzută, conducând la o marcată creștere a raportului nucleo-citoplasmatic; la celulele care prezintă o valoare ridicată a acestui raport, mărimea nucleului obișnuit poate fi mai mică decât în LSIL. În general, mărimea celulei în HSIL este inferioară față de LSIL.

Hiperchromazia este evidentă; cromatina poate fi granulată fin sau grosolan, cu o distribuție uniformă. Nucleolii sunt, de obicei, absenți. Conținutul nuclear este neregulat.

Rațiunea pentru introducerea termenului de leziune intraepitelială scuamoasă pentru a înlocui displazia/carcinomul "*in situ*" (CIS) și neoplazia intraepitelială cervicală, se bazează pe observațiile că cele mai multe displazii ușoare/CIN I regresează și aproximativ jumătate din cazurile clasificate ca displazie moderată/

CIN II nu progresează. Chiar și displazia severă CIS/CIN III nu progresează, în mod invariabil, la carcinomul invaziv. Deși leziunile de grad înalt persistă sau progresează într-o măsură mai mare decât leziunile de grad scăzut, comportamentul lor este imprevizibil. Termenul “leziune” este utilizat într-o mai mare măsură decât “neoplazia”, pentru a reda un potențial biologic nesigur la fiecare bolnavă.

Spectrul anormalităților citologice în această grupă este împărțit în 2 categorii, față de 3 sau 4 categorii, pentru următoarele motive:

- studii anterioare au relatat o reproductibilitate scăzută inter- și intra-studiu, cu sistemele de clasificare convenționale de gradul 3 și 4;
- în tratamentul HSIL în SUA nu sunt relevante diferitele nuanțe ale gradului leziunii;
- date provenite din studiile de istorie naturală, comparând leziuni de grad scăzut și înalt, arată diferențe între leziunile intraepiteliale de grad scăzut și înalt, deși comportamentul biologic nu poate fi anticipat, fie că este de grad înalt sau scăzut.

Trebuie subliniat faptul că citologia cervicală este folosită pentru *screening*. Tratamentul ulterior al unui LSIL diagnosticat citologic poate include urmărire cu repetarea testelor sau o biopsie direcționată. HSIL poate fi evaluat prin colposcopie și biopsie directă. Tratamentul ar trebui să fie centralizat în cazul prevenirii carcinomului invaziv prin majoritatea mijloacelor conservatoare posibile.

Studiile efectuate evidențiază că, după 10 ani, HPV-ul rămâne un factor critic în patogeneza carcinomului scuamos cervical. În plus, HPV DNA poate fi detectat prin tehnici moleculare în marea majoritate a SIL, indiferent de prezența schimbărilor celulare ale HPV. Prin urmare, prezența acestor modificări morfologice nu aduce elemente substanțiale diagnosticului și nu este nevoie să fie legate de diagnosticul SIL.

25 - 75% din cancerle cervicale invazive conțin anumite tipuri HPV; acești viruși pot fi considerați de risc înalt. HPV se poate asocia cu SIL de grad scăzut și grad înalt, dar frecvența este semnificativ crescută în grupul de grad ridicat.

Studii recente au demonstrat că diversele criterii morfologice pentru depistarea “koylocitozei” de la CIN1 variază în funcție de cercetători și de lipsă de reproductibilitate. Ambele leziuni au tipuri similare de HPV și comportamentul lor clinic este similar, ceea ce susține ideea includerii acestor leziuni într-o unică categorie.

În TBS, LSIL cuprinde modificări celulare asociate cu HPV, anterior numite “koilocytoze”, cât și CIN I. Includerea modificărilor celulare ale HPV în categoria LSIL necesită ca diagnosticul să fie bazat pe criterii stricte, pentru a evita suprainterpretarea și tratamentele inutile aplicate femeilor cu modificări morfologice nespecifice.

Diagnosticarea modificărilor celulare ale HPV este o problemă dificilă, legată de interpretarea oricărui halou citoplasmic neînsoțit de caracteristici nucleare atipice, cum ar fi koilocytosis și utilizarea semnelor citologice (neclasice) ale condylomei. Termeni ca “coilocytoza”, “atipia coilocytotică” și “atipia condylomatoasă” nu sunt incluse în terminologia TBS.

O altă problemă de diagnostic este dificultatea de clasificare a leziunilor cu caracteristici intermediare între leziuni cu grad scăzut și leziuni cu grad înalt.

Deși ocazional apar cazuri “border-line”, majoritatea lor pot fi clasificate ca LSIL sau HSIL. LSIL este caracterizat printr-o mărire nucleară de minimum 3 ori mărimea unui nucleu celular intermediar normal. Deși nucleul este hiperchromatic, cromatina este uniform distribuită sau poate apare degenerată și pătată, în cazul asocierii cu modificări celulare de HPV. Aspectul citoplasmei poate ajuta în stabilirea gradului scăzut sau înalt al SIL, pentru un caz “border - line”; LSIL implică, în mod obișnuit, celule scuamoase cu citoplasmă matură, intermediară sau de tip superficial, cu margini celulare poligonale bine definite. Celulele unui HSIL au un tip de citoplasmă mai imatur, dantelat și subțire sau dens/metaplastic, cu margini celulare rotunjite. În general, mărimea celulei este mai mică în HSIL față de LSIL. Când nu este posibilă introducerea unui SIL în categoria înalt sau scăzut, este oportună folosirea diagnosticului de “SIL cu grad imposibil de determinat”.

Deși majoritatea HSIL sunt caracterizate prin celule cu un raport nucleocitoplasmatic crescut, anumite leziuni de grad înalt sunt compuse din celule cu citoplasmă mai abundentă, dar anormal cheratinizată. Aceste celule pot fi răspândite individual sau în ciorchini denși și au nucleii hiperchromatici măriți adesea cu cromatină pătată. Există o variație în mărimea nucleară (anisokarioza) și forma celulei (incluzând celulele alungite/fus și caudate/mormoloc.)

Spre deosebire de carcinomul scuamos invaziv, nucleolii și diateza tumorală sunt absenți. Aceste leziuni au fost anterior numite “condyloma atipica”, “displazii keratinizante” și “dispazia pleomorfică”. Uneori aceste leziuni sunt greu de deosebit de carcinomul invaziv, în special pe speciemenle cu număr mic de celule anormale. În această situație, este necesară anexarea unei note, care să indice că diagnosticul diferențial include un carcinom celular scuamos invaziv.

2.1.3. Carcinomul celular scuamos

Este o tumoră malignă invazivă compusă din celule scuamoase.

Sistemul Bethesda nu subdivide carcinomul scuamos. Totuși, din diverse motive, tumorile nonkeratinizante și keratinizante sunt descrise separat.

a. Carcinomul celular scuamos nekeratinizant.

În această formă, celulele apar unice sau agregate sub forma de sincițiu. Celulele prezintă toate caracteristicile HSIL, dar în plus, conțin macronucleoli proeminenți și o distribuție clar neregulată a cromatinei, incluzând o cromatină grosolană și o paracromatină clară. De asemenea, este prezentă o diateză tumorală constând în resturi necrotice asociate cu sânge.

b. Carcinomul celular scuamos keratinizant.

În carcinomul celular scuamos keratinizant celulele apar unice și mult mai rar în agregate. O variație marcată în mărimea și forma celulei poate fi observată la celulele caudate și celulele fus care, în mod frecvent conțin citoplasmă oranjofilică densă.

Nucleii variază, de asemenea, în mărime și configurație, cu numeroase forme nucleare opace și dense.

Cromatina, când este vizibilă, prezintă o granulație grosolană și este distribuită neregulat cu o paracromatină clară.

Pot fi observații macronuclei, dar prezența lor este mai puțin obișnuită decât în cazul carcinomului celular scuamos nekeratinizant.

Poate fi prezentă o diateză tumorală.

Carcinomul celular scuamos invaziv este cel mai frecvent neoplasm malign al colului uterin. Clasificări ulterioare au împărțit carcinomul scuamos în carcinom keratinizant, carcinom nekeratinizant și carcinomul cu celulă mică. Din punct de vedere istoric, carcinomul cu celulă mică a cuprins un grup eterogen de neoplasme, incluzând carcinoamele celulare scuamoase slab diferențiate cât și tumori cuprinzând caracteristici neuroendocrine prezente la evaluarea cu microscopul electronic sau prin tehnicile imunohistochimice. În TBS, carcinoamele slab diferențiate sunt incluse în categoria carcinoamelor celulare scuamoase. Dimpotrivă, tumorile care sunt nediferențiate sau acelea care prezintă caracteristici neuro-endocrine sunt clasificate ca “alte neoplasme maligne”.

2.2.2. Celulele glandulare atipice cu semnificație nedeterminată (AGUS).

Acestea sunt celule prezentând diferențiere endometrială sau endocervicală cu atipie nucleară, care depășește modificările reactive sau reparatorii, dar nu prezintă caracteristici lipsite de echivoc ale adenocarcinomului invaziv.

a. Celule endocervicale atipice cu aspect reactiv.

Celulele apar în straturi și fâșii cu grade reduse de suprapunere nucleară.

Poate fi observată o intensificare nucleară, a cărei valoare este de 3-5 ori mai mare, decât aria nucleului endocervical normal.

Apare o variație medie a mărimii și formei nucleare. Poate să apară frecvent și o ușoară hiperchromazie. Nucleolii sunt adesea prezenți, iar marginile celulei sunt distincte, cu citoplasmă abundentă.

b. Celulele endocervicale atipice, probabil neoplazice.

Celulele anormale apar în straturi, fâșii și rozete cu suprapunere și aglomerare nucleară; în formele dispuse în straturi, o rețea în formă de fagure se pierde datorită creșterii raportului nucleo-citoplasmatic, reducerii citoplasmei și marginilor celulare imprecis definite. O trăsătură caracteristică este aranjamentul nuclear în palisadă, cu nuclei dispuși la periferia celulelor în formă de ciorchine.

Mărirea nucleară, alungirea și stratificarea sunt evidente în majoritatea cazurilor.

Apar variații în mărimea și forma nucleară. În mod obișnuit, se remarcă o hiperchromazie asociată cu cromatina prezentând granulație fină până la moderată. Nucleolii sunt mici. Pot fi decelați indicii mitotici. Diagnosticul de AGUS trebuie să fie cât mai precis cu putință, pentru a indica dacă celulele vizualizate sunt de origine endocervicală sau endometrială. Dacă originea celulelor glandulare nu poate fi determinată, se folosește diagnosticul de AGUS. Celulele endocervicale atipice pot fi subclasificate în funcție de procesul reactiv sau neoplazic favorizant. Dacă această distincție nu poate fi făcută, se folosește diagnosticul de “celule endocervicale atipice cu semnificație nedeterminată”.

Categoria de celule endocervicale atipice cuprinde un spectru morfologic larg de modificări care depășesc modificările reactive, sugerând un adenocarcinom invaziv franc. Leziunile din această categorie merg de la procese benigne, atipice, aparent reactive, la adeno-carcinoame "*in situ*" (AIS). Ca și în cazul celulelor scuamoase există o varietate de modificări reactive și reparatorii care apar în celulele glandulare. Aceste alterări citologice sunt suficient de bine definite, pentru a nu fi incluse în categoria de AGUS, ci mai degrabă în categoria modificărilor celulare reactive. Celulele endocervicale reactive benigne prezintă un aranjament în formă de fagure al celulelor endocervicale normale cu citoplasmă abundentă, margini celulare bine definite și o suprapunere nucleară minimă. Nucleii vor avea o formă rotundă sau ovalară pentru celulele endocervicale normale, dar sunt măriți uneori de mai multe ori decât normalul. Conturul nuclear este neted sau ușor neregulat. Nucleii pot fi ușor hiper cromatici și vor avea o rețea de cromatină fin granulară. Pot apare, de asemenea forme multinucleate. Frecvent, sunt observați nucleoli în cazul existenței inflamației și reparării.

Pot apare celule endocervicale reactive, dar cu aspect atipic, asociate cu cervicite și de asemenea cu SIL.

Istoria naturală și motivul trecerii leziunilor intraepiteliale glandulare în AIS nu se cunosc. HPV DNA a fost evidențiat în majoritatea adenocarcinoamelor endocervicale invazive și AIS. O rată mai redusă de detectare a HPV DNA în leziunile glandulare atipice sugerează că aceste leziuni care se pot transforma în AIS pot fi separate de carcinogeneza cervicală. Studii recente au reușit să stabilească caracteristicile de AIS.

Deși uneori un diagnostic de AIS poate fi făcut cu un anumit grad de siguranță, cel mai adesea este extrem de dificil a deosebi AIS de metaplazia tubară, de un proces reactiv exuberant sau de un adenocarcinom invaziv.

În TBS speciemenle cu caracteristici de AIS sunt clasificate în interiorul categoriei celulelor endocervicale atipice, probabil neoplazice.

2.2.3. Adenocarcinomul endocervical.

Acest tip de neoplasm malign invaziv cuprinde celule de tip endocervical.

Criteriul citologic include acele modificări întâlnite la celulele endocervicale atipice, probabil neoplazice. Pot fi văzute celule individuale, straturi bidimensionale sau ciorchini de celule. Prezența nucleilor măriți demonstrează distribuția neregulată a cromatinei și o paracromatină clară. Pot fi prezenți, de asemenea, macronucleoli și poate exista o diateză tumorală necrotică. Forma celulei cilindrice poate fi păstrată cu citoplasma eozinofilică sau cianofilică.

Celulele scuamoase anormale adiționale pot fi prezente fie ca o leziune scuamoasă preexistentă sau ca o componentă scuamoasă a unui adenocarcinom, ce prezintă o diferențiere scuamoasă parțială.

Majoritatea adenocarcinoamelor cervicale invazive sunt precedate de leziuni precursore ce au fost denumite ca AIS.

Aceste leziuni au fost prezentate ca celule endocervicale atipice, probabil neoplazice. Totuși există o suprapunere morfologică considerabilă a acestei categorii cu adenocarcinomul invaziv. Criterii indicând invazia, așa cum ar fi diateza tumorală și macronucleii pot fi absente în majoritatea adenocarcinoamelor precoce bine

diferențiate. Prin urmare, diferențierea “celulelor cervicale atipice, probabil neoplazice” de carcinomul invaziv, necesită adesea evaluări histologice. În prezența unei diateze tumorale, cu un nucleu clar, cu o distribuție neuniformă a cromatinei și existența unor macronucleoli, trebuie avută în vedere existența unui adenocarcinom invaziv.

O largă varietate de tipuri histologice de adenocarcinom apar în endocol alături de tipul endocervical mucinos tipic. Acesta include neoplasme endometriale, intestinale, cu celule clare și seroase.

3. Alte neoplasme maligne.

În speciemenle celulare obținute de la nivelul colului se poate identifica o largă varietate de tumori maligne, ca, de exemplu, carcinomul cu celule mici nediferențiat (neuroendocrin).

Sistemul de clasificare a modalităților de diagnostic citologic cervical, mai sus prezentat, a fost realizat de o echipă de experți reprezentând Bethesda System Workshop, în vederea unei evaluări adecvate și standardizate ale anormalităților citologice întâlnite la nivelul colului uterin. Totuși, acest sistem nu a fost în totalitate acceptat.

6.3.Examenul colposcopic

Colposcopia este o metodă optică de examinare a colului iluminat și a tractului genital inferior cu amplificare intermediară între ochiul liber și puterea minimă a microscopului. Colposcopul a fost introdus pentru prima dată în Germania de către Hinselmann în colaborare cu un grup de fizicieni.

Puterea de mărire a obiectivului colposcopului a crescut an de an de la inventarea sa - $\times 80$; $\times 180$; $\times 240$; iar aparatul, cunoscut sub numele de colpomicroscop, a fost utilizat cu succes în studierea detaliilor citologice ale epiteliului cervical și

Test Papanicolau	Sistem WHO	Sistemul Bethesda
Clasa I	Normal	În limite normale
Clasa II	Atipie	Modificări reactive sau reparatorii
Clasa III	Displazie	Anormalități celulare ale epiteliului scuamos; celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată; leziune intraepitelială scuamoasă.
	Displazie ușoară	Grad scăzut (inclus de HPV)
	Displazie moderată	Grad înalt
Clasa IV	Carcinom in situ	Grad înalt
Clasa V	Carcinom invaziv scuamos	Carcinom scuamos
	Adenocarcinomul	Anormalități ale celulelor glandulare: adenocarcinom, neoplasme maligne neepiteliale

Tabel 6.6. Nomenclatura în citologia cervicală.



vaginal.

6.3.1. Bazele morfologice ale colposcopiei.

Termenii descriptivi și subiectivi cum ar fi: eroziune, eversiune, ectropion, cervicită, etc. nu corespund unei examinări mai critice, permisă de examinarea colposcopică. În vederea cunoașterii mai aprofundate a acestor probleme este necesară o prezentare a istoriei naturale a epiteliului cervical.

a. Istoria naturală a epiteliului cervical.

Principalul obiectiv al examinării colposcopice este stratul epitelial al vaginului, colului și canalul endocervical. În examinarea colposcopică o atenție deosebită este acordată epiteliului de acoperire, tipurile de epiteli ce trebuie descrise fiind: epiteliul scuamos original, epiteliul cilindric original și metaplazia scuamoasă un derivat al epiteliului cilindric.

– **epiteliul original** - baza embriologică a epiteliului original se află în straturile lineare ale ductului mullerian și ale sinusului urogenital. Din punct de vedere colposcopic, epiteliul scuamos stratificat original se dezvoltă din epiteliul sinusului, în timp ce epiteliul cilindric care secretă mucus se dezvoltă din ductul mullerian. Epiteliul scuamos original acoperă regiunea vulvară, vaginul spre porțiunea cranială unde se termină la nivelul epiteliului cilindric realizând joncțiunea scuamo cilindrică originală. Deși epiteliul cilindric este, cel mai adesea, transformat în metaplazie scuamoasă, la adult pot fi totuși remarcate, destul de des, vestigii ale joncțiunii originale.

Joncțiunea scuamo-cilindrică originală este diferită ca localizare. Ea poate fi situată la nivelul exocolului înconjurând orificiul extern sau poate să coincidă cu orificiul extern, astfel încât întregul exocol este acoperit cu epiteliu scuamos original, ca și vaginul. Epiteliul de origine mulleriană este limitat la canalul endocervical sau prezintă prelungiri asimetrice spre vagin, astfel încât epiteliul original al ductului mullerian acoperă o parte din exocol și din vaginul superior. Această dispunere este mult mai frecventă, când dezvoltarea a fost afectată de expunerea la extrogeni nesteroidici în perioada intrauterină.

– **epiteliul metaplaplazic** - aproape toate cazurile prezintă dovezi ale transformării epiteliului cilindric în epiteliu scuamos într-o anumită etapă a dezvoltării lor. Această transformare este cunoscută histologilor ca metaplazie în timp ce zona implicată este denumită de colposcopiști ca zonă de transformare (TZ). Zona de transformare este structura cea mai evidentă observată la examinarea colposcopică. Această structură fiziologică reprezintă cheia înțelegerii, explicând cum, când și unde se dezvoltă procesul neoplazic.

Procesul metaplastic debutează cu focare multiple de epiteliu cilindric situate, de obicei, în ariile cele mai expuse. Aceste focare se unesc succesiv până când aria cilindrică este transformată într-o întindere de dimensiuni variabile. Procesul este, la început, mai pronunțat în zona caudală, unde joncțiunea scuamo-cilindrică originală este înlocuită de joncțiunea scuamo-scuamoasă, deși păstrează denumirea originală. Zona de metaplazie se extinde progresiv cranial, unde apare o nouă joncțiune scuamo-

cilindrică.

Limitele zonei de transformare pot fi precis definite. Limita caudală este locul joncțiunii scuamo-cilindrice originale (acum scuamo-scuamoasă) și limita cefalică, joncțiunea între epiteliul metaplazic transformat și epiteliul cilindric, noua joncțiune scuamo-cilindrică. Când această bandă de epiteliiu nou este observată în întregime (fiind vorba de epiteliul cilindric dispus spre zona cranială), examinarea colposcopică este considerată satisfăcătoare, pentru a o deosebi de situația în care epiteliul cilindric nu este observat cranial și epiteliul scuamos metaplazic nou se întinde spre canalul cervical, în afara zonei examinate. În acest ultim caz, examinarea este considerată nesatisfăcătoare.

Procesul metaplazic se poate întinde de la epoca intrauterină până la senescență, fiind, în mod special, activ înainte de naștere la menarhă, în timpul și după prima naștere (16). Aceste trei perioade corespund perioadelor de maximă stimulare extrogenică asigurând astfel expunerea epiteliului cilindric celui mai scăzut pH al mediului vaginal, despre care se crede că este cel mai important semnal al declanșării procesului metaplazic. Dimpotrivă, în celelalte perioade metaplazia este minimă.

Viteza procesului variază, de asemenea, astfel încât metamorfozează într-un stadiu incipient un strat gros imatur de 6-8 celule reminiscente din epiteliul tranzițional într-un strat gros de 30-50 celule de epiteliiu matur, conținând o stratificare cunoscută, în stratul bazal, parabazal și superficial scuamos. Uneori această progresie de la stadiile imature la cele mature poate fi rapidă și poate fi văzută la unii fetoși (102).

Adesea există o întrerupere prelungită în orice stadiu incipient sau intermediar, astfel încât pe orice col, zone de epiteliiu metaplazic cu grade variate de maturitate produc o imagine distinctă, chiar idiosincrazică. Astfel în evoluția procesului metaplazic fiziologic sunt recunoscute stadiul precoce (imatur), intermediar și final (matur), ultimul fiind uneori de nediferențiat față de epiteliul scuamos original (fig. 5.7.). Aceste stadii corespund transformării precoce, bine dezvoltate și total dezvoltate a zonelor colposcopiei.

b. Aspecte colposcopice tipice (normale) și atipice.

Au fost descrise suficiente procese metaplazice pentru a sublinia natura lor esențial fiziologică. Procesul de metaplazie este privit ca un proces dinamic în desfășurarea căruia poate avea loc transformarea atipică cu posibilitatea de deviere displazică și malignă.

Această metaplazie atipică apare în locul metaplaziei fiziologice și insidios zona de transformare tipică devine zona de transformare atipică din nomenclatura colposcopică (fig. 6.8)

Procesul atipic evoluează într-o manieră corespunzătoare procesului fiziologic, fiind capabil să progreseze în diverse grade către un punct final, carcinomul invaziv, cu diverse perioade de staționare în stadiile intermediare și în stadiul neoplaziei intraepiteliale cervicale CIN de diverse grade. Astfel, carcinomul scuamos se dezvoltă în interiorul zonei de transformare atipică, ce reprezintă zona potențial neoplazică sau, altfel spus, acolo unde zona de transformare apare normală și matură la

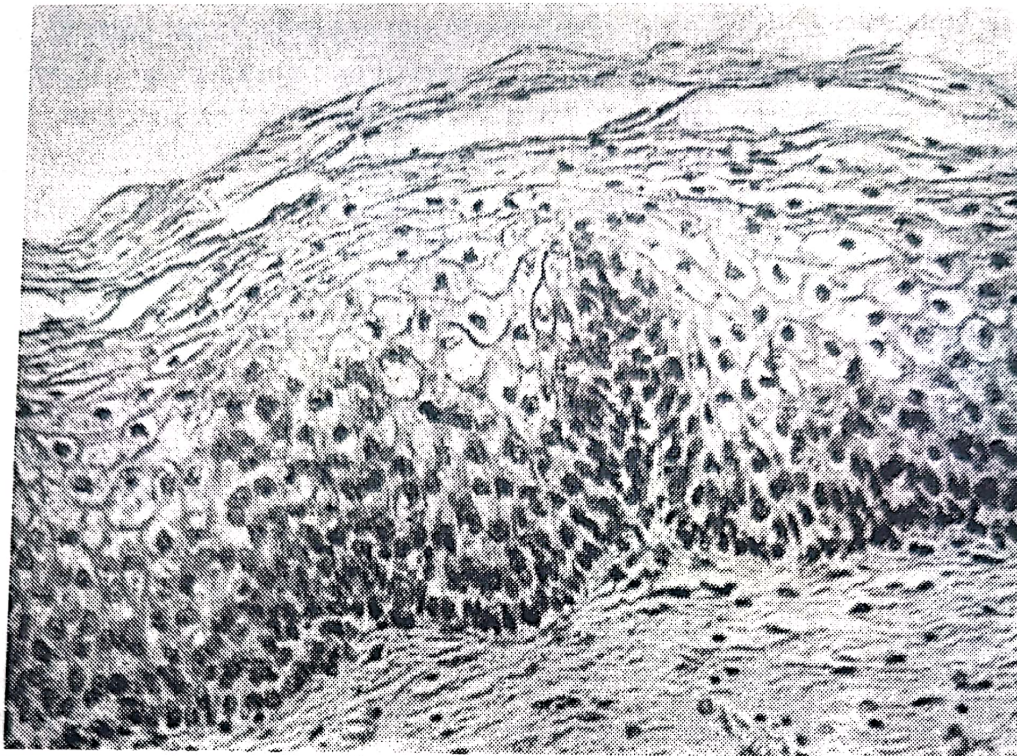


Fig. 6.7. Epiteliu scuamos normal

examinarea colposcopică, nu se poate dezvolta un cancer.

Examinarea colposcopică urmărește următoarele elemente:

- modelul de suprafață;
- tonul culorii și opacitatea;
- claritatea demarcației;
- modelul vascular;
- distanța intercapilară;

Modelul de suprafață este neted, granular, papilomatos sau nodular. Astfel,

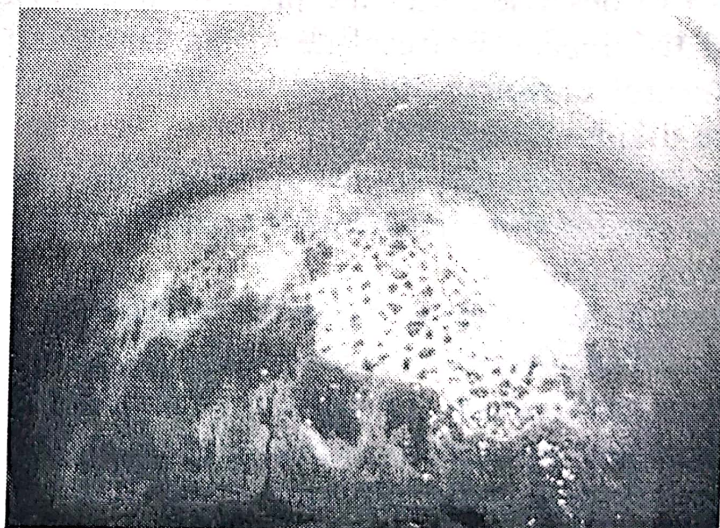


Fig. 6.8.
Metaplazia scuamoasă
atipică

epiteliul scuamos original are suprafața netedă, iar epiteliul cilindric ectopic prezintă excrescențe papilomatoase ca boabele de strugure (vili). Carcinomul "in situ" și carcinomul microinvaziv prezintă o suprafață ușor proeminentă.

Distanța intercapilară se referă la spațiul dintre părțile corespondente a două vase adiacente sau diametrul câmpurilor delimitate de vasele din rețea sau mozaic. Această distanță poate fi apreciată în timpul unei colposcopii obișnuite prin compararea cu zonele adiacente normale. În leziunile preinvazive și în carcinomul invaziv, distanța intercapilară crește pe măsura evoluției bolii.

Din punct de vedere al tonului, colorației și al opacității epiteliului atipic al carcinomului "in situ", privit printr-un filtru verde, apare mai închis decât displazia și mult mai închis decât epiteliul scuamos nativ. Carcinomul invaziv are un aspect gelatinos, frecvent glasat.

Claritatea demarcației este ultimul criteriu ce poate fi ușor stabilit colposcopic. Linia de demarcație dintre epiteliul scuamos nativ și carcinomul "in situ" este frecvent bine conturat, în timp ce trecerea spre zonele de inflamație se face difuz.

Modele vasculare. În cazurile normale și în leziunile benigne, capilarele de la nivelul epiteliului pavimentos apar sub două forme:

- capilare în rețea;
- capilare în ac de păr.

În cazul vaginitelor și cervicitelor trichomoniazice pot fi observate două sau mai multe creste ce pornesc din vârful buclei capilare. Acest aspect se poate întâlni și în carcinomul "in situ" (capilare în furculiță).

Colposcopia poate pune în evidență o serie de aspecte, care pot fi încadrate în domeniul normalului sau patologicului.

Aspectele colposcopice pot fi clasificate în: normal, anormal, nedefinite. Aspectele fără semnificație patologică oncologică sunt: colpitele, ectopiile, remanierile tipice.

Aspectele colposcopice de supravegheat sunt epiteliile leucoplaziforme și remanierile prin metaplazie în evoluție (epiteliul alb dantelat, epiteliul alb, epiteliul alb pichetat, mozaic fin, ZIN-zone iod negative cu contur net colposcopic).

Aspectele colposcopice de biopsiat sunt: polipii endocervicali, leucoplazia groasă, mozaicul reliefat, baza papilară, zona cu vascularizație atipică, leziunile ulcerative, leziunile neexofitice.

6.3.2. Clasificarea imaginilor colposcopice.

Zona de transformare reprezintă cheia realizării celei mai recente terminologii care cuprinde termeni variați, încorporați într-o clasificare de mare valoare didactică și clinică. Zona de transformare formează, deci, baza de clasificare pentru toate sistemele colposcopice moderne incluzând *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) (129). Terminologia IFCPC nu a ținut seama de aspectele specifice datorate HPV.

De aceea, în mai 1990, comitetul de nomenclatură al IFCPC a ratificat noua terminologie colposcopică prezentată mai jos în tabelul 5.9. Chiar și în această clasificare, acceptabilă din multe puncte de vedere, persistă încă unele probleme de ordin semantic.

Tabel 6.9. Terminologia colposcopică internațională.**A. Aspecte colposcopice normale**

- epiteliul scuamos original
- epiteliul cilindric
- zona de transformare normală

B. Aspecte colposcopice anormale**1. În interiorul zonei transformate**

- epiteliu alb acetat – forma plată
- forma micropapilară
- punctația
- mozaic
- leucoplazia
- zonele iod negative
- vase atipice

2. În afara zonei de transformare

- epiteliu alb acetat – forma plată
- forma micropapilară
- punctația
- mozaicul
- leucoplazia
- zone iod negative
- vase atipice

C. Carcinom invaziv suspect colposcopic**D. Colposcopie nesatisfăcătoare**

- joncțiune scuamo-cilindrică nevizibilă
- inflamație severă sau atrofie severă
- col nevizibil

E. Aspecte variate

- suprafețe non alb acetat
- condyloma exofitic
- inflamație
- atrofie
- ulcer
- altele

6. 3. 3. Aspecte colposcopice

a. Aspecte colposcopice normale

– **epiteliul scuamos original** (fig. 6.10.) - este de culoare roz, uniformă care contrastează cu culoarea roșie a epiteliului cilindric. În perioada de post menopauză, epiteliul devine mai palid. Suprafața sa este netedă și structura sa vasculară slab vizibilă cu capilare de două tipuri: tipul în “ac de păr” și tipul în “rețea”. Din punct de vedere histologic, epiteliul este scuamos, stratificat, bine diferențiat și intens pozitiv pentru glicogen. Grosimea epiteliului variază o dată cu vârsta, fiind cea mai mică în copilărie și postmenopauză.

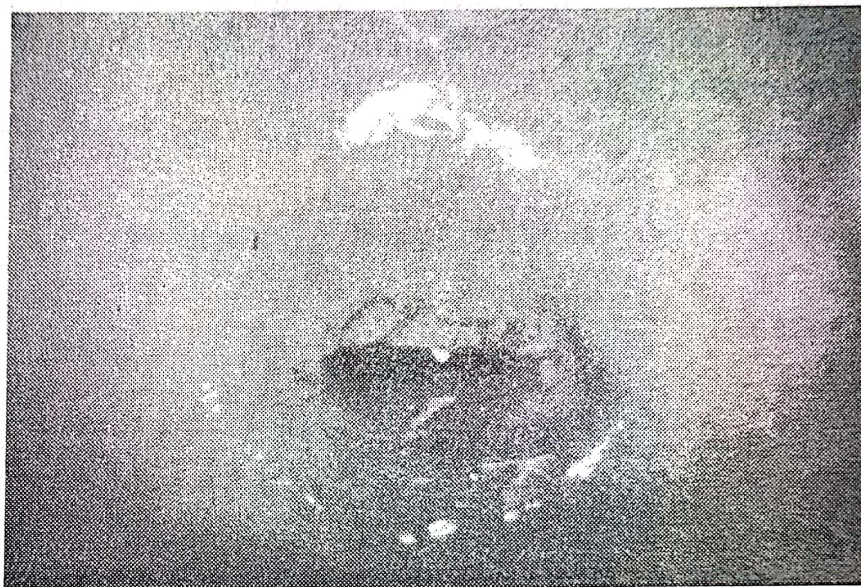


Fig. 6.10.

Epiteliu scuamos original

– **epiteliul cilindric** (fig. 6.11.) - este de culoare roșie cu cili în subdiviziunea stromală, cili care pot fi vizibili. Culoarea este roșu închis din momentul în care fiecare celulă cilindrică unică produce o imagine de lentilă a vaselor sanguine subiacente. Excrescențe în formă de deget conțin una sau mai multe anse capilare și sunt adesea acoperite cu mucus vâscos. Zona acoperită cu celule cilindrice este variabilă de la caz la caz, existând tendința să fie distribuită circular în jurul canalului cervical. Din punct de vedere histologic, zona este caracterizată prin prezența cililor observați prin metodele colposcopice, cili ce prezintă un centru vascular acoperit de celule cilindrice.



Fig. 6.11.

Epiteliu cilindric al unei ectopii

– **zona de transformare normală** (fig. 6.12.) - reprezintă aria epiteliului scuamos metaplazic fiziologic, care a înlocuit epiteliul cilindric preexistent. Transformarea zonei parcurge mai multe stadii. În stadiul timpuriu, cili devin opaci la vârful lor și apoi succesiv, fuzionează pentru a produce excrescențe în formă de deget. Această configurație vilooasă a epiteliului cilindric preexistent se pierde treptat, până când suprafața devine netedă. Această paloare a epiteliului imatur contrastează cu roșul epiteliului cilindric anterior. În zona de transformare bine dezvoltată, epiteliul devine mai gros și își pierde paloarea pe măsura maturizării lui. Stadiul maturizării ariilor metaplazice nu este uniform. Stadiul final este reprezentat de zona de transformare complet dezvoltată a cărei maturizare poate face dificilă distincția între epiteliul metaplazic și epiteliul scuamos original. În general sunt prezente două caracteristici în timpul proceselor de maturizare. Acestea sunt: aspectul vaselor stromale în formă de “ramuri de arbore” sau “șanțuri preexistente”.

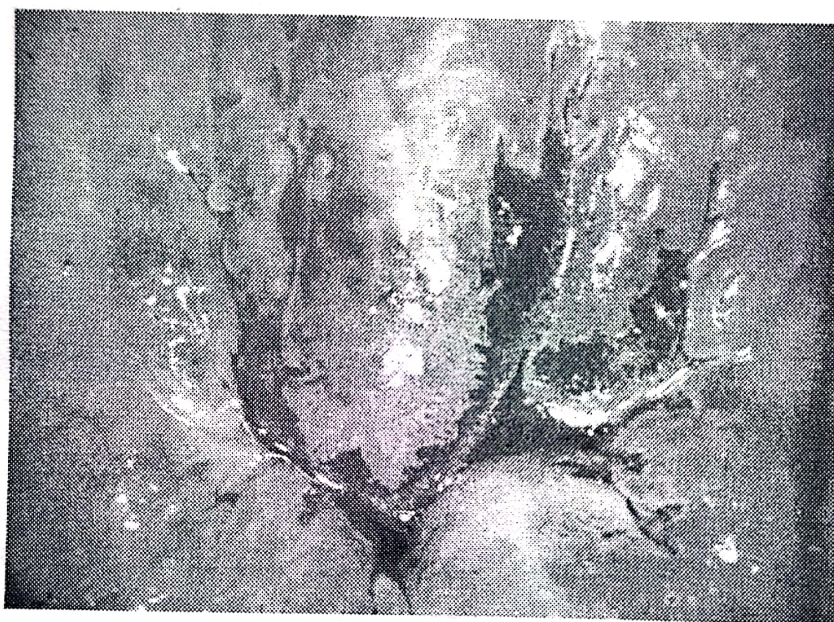


Fig. 6.12. Zonă de transformare tipică.

b. Aspecte colposcopice anormale

Leziunile precursorare (preneoplazice) tind să fie limitate la zona de transformare. Cu ajutorul acidului acetic diluat, zona de transformare atipică ia mai multe aspecte, caracteristice în prezența acestor leziuni intraepiteliale. Aceste zone sunt bine definite și marginea lor distală se întinde spre joncțiunea scuamo-cilindrică originală. Pot fi remarcate diverse combinații de aspecte. SPI (infecție subclinică cu *Papilloma virus*) nu este atât de limitat și poate depăși joncțiunea scuamo-cilindrică originală până la epiteliul scuamos al cervixului, întinzându-se uneori chiar mai departe la nivelul vaginului. SPI se poate întinde cranial producând leziuni în epiteliul cilindric. La alte paciente, zonele alb acetat sunt observate în interiorul epiteliului scuamos original. Toate aceste caracteristici topografice ale SPI dincolo de zona de transformare sugerează lipsa premalignității.

Epiteliul alb-acetat (fig. 6.13.) - caracteristic zonei de transformare atipică este culoarea alb-gri, reprezentând zone acoperite sau nu cu keratină și cu sau fără alterări evidente ale patului capilar. Acest aspect durează mai multe minute. Schimbarea culorii poate fi lentă, mai ales atunci când în mai multe leziuni minore se vede o schimbare reflectată strălucitor (ex.SPI). Există o legătură generală între gradele de alb și gradul anormalității histologice. Cu cât leziunea este mai puțin strălucitoare și mai opacă, cu atât va fi un CIN mai semnificativ.

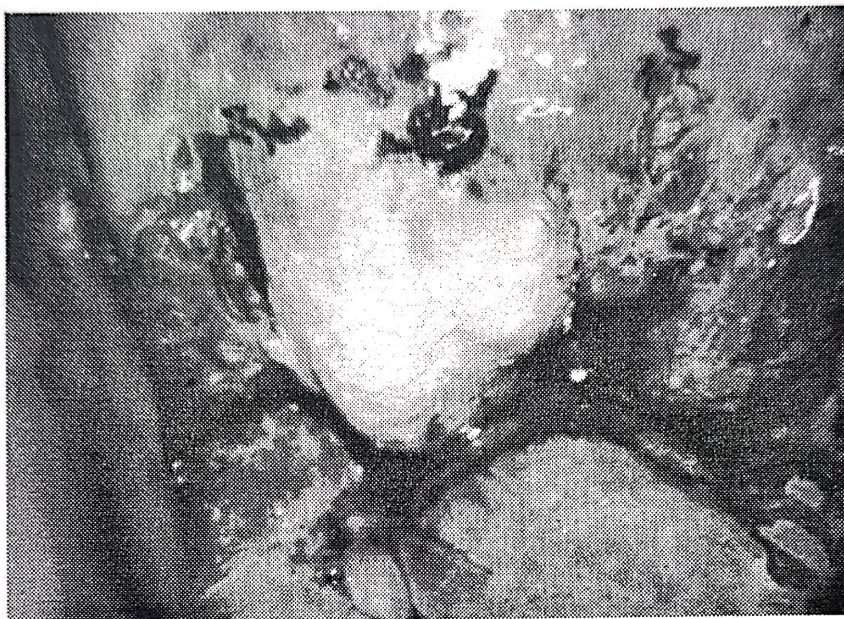


Fig. 6.13. Epiteliu alb-acetat

Leucoplazia (keratoza) (fig. 6.14.) - creșterile keratozice albe, continue întinse sau discontinue, vizibile cu ochiul liber, sunt numite leucoplazii pentru a le distinge de epiteliul alb-acetat. Leucoplazia din interiorul zonei de transformare poate reflecta și infecția benignă HPV (subclinică și *condyloma*) sau CIN. Leucoplazia este, de asemenea, întâlnită în epiteliul scuamos original, unde nu are o semnificație clinică sau este datorată unei infecții cu HPV.



Fig. 6.14.
Leucoplazie

Punctația (fig. 6.15.) - termenul este folosit pentru a indica aspectele punctate din interiorul epitelului, produse de vizualizarea perpendiculară a capilarelor intraepiteliale, dispuse sub formă de grilă. Forma punctată pronunțată are semnificația unei creșteri în calibrul și, în majoritatea exemplurilor, reprezintă o dilatare mai mare și o dispunere neregulată a capilarelor intraepiteliale. În această situație vasele sunt în mod frecvent spiralate și direcționate la întâmplare.



Fig. 6.15. Punctație

Mozaicul (fig. 6.16.) - în această formă, vasele strălucitoare formează linii sau despărțituri între blocuri de epitelium alb-acetat, cel mai adesea de formă și mărime regulată. În formele mai avansate apar neregularități în blocurile epiteliale, evidențiate prin septuri cu vase groase mai evidente și o creștere a distanței intercapilare.

Mozaicul și punctația interferează adesea în interiorul zonei atipice.

Vase cu aspect verucos - în unele infecții virale, cu sau fără CIN asociat, nu există vase superficiale în epiteliumul alb-acetat. În alte cazuri, sunt găsite aranjamente vasculare caracteristice SPI. Vasele cu caracteristici "verucoase" pot fi dispuse vertical sau orizontal față de planul epiteliumului. Cele verticale seamănă cu un capilar în formă de ac de păr, cu un calibrul uniform al vasului, având un aspect punctat. Vasele orizontale produc un aspect de mozaic, neclar delimitat, în comparație cu mozaicul autentic. Rețelele verticale și orizontale interferează în mod obișnuit, iar vasele cu un aspect verucos sunt adesea distribuite în interiorul și exteriorul zonei de transformare.



Fig. 5.16. Mozaic

Vasele atipice - o exagerare a anormalităților vasculare deja descrise, în punctație și mozaic, poate apare pe măsură ce leziunile sunt mai severe. Ele vor prezenta variații mari în calibru și direcție, cu o distribuție arborescentă a vaselor, sugerând aspectul tipic de carcinom.

Deși modificările virale și precursorare pot produce apariția unei suprafețe plate, ele pot să distrugă arhitectura celulelor, producând variate neregularități ale conturului suprafeței. Colposcopul poate vizualiza proeminențele micropapilare, care apar în regiunile alb-acetat din zona de transformare și în interiorul ariei infectate cu HPV. Uneori aspectele circumvalate sunt mai accentuate decât structurile micropapilare. Aspectele circumvalate formează diverse aranjamente vasculare de tip mozaic. O alterare ulterioară și mai semnificativă va lua aspectul microexofitic. Aceste excrescențe mici care se vizualizează tot mai clar pe colposcopia mărită pot avea semnificația unei afecțiuni invazive precoce.

Vormele iod-negative - CIN și majoritatea modificărilor provocate de *papilloma* virus nu se colorează intens când o soluție de iod Schiller sau Lugol este aplicată, datorită lipsei de glicogen. Anumite leziuni subclinice de *papilloma* virus conținând glicogen prezintă aspecte mai puțin clare, producând o intensificare a iodului cu aspect punctat sau de mozaic, care poate avea o anumită valoare în aprecierea gradului distrucțiilor.

Domeniul aspectelor atipice anterior descrise variază calitativ și cantitativ, variația fiind semnificativă pentru diagnostic și tratament. De aceea, o schemă practică prezintă următoarea clasificare:

- **gradul I (nesemnificativ, fără suspiciune)** - se caracterizează prin epiteliul alb-acetat care apare în mod obișnuit, strălucitor sau semitransparent, cu margini prost delimitate, cu sau fără vase bine calibrate, adesea cu structuri neclare; absență a vaselor atipice; distanță intercapilară mică.

- **gradul II (semnificativ, suspicios)** - epiteliumul alb-acetat are o opacitate mai mare, cu margini bine delimitate; vasele sunt de formă regulată cu sau fără calibrul dilatat; structuri bine delimitate; absența a vaselor atipice; distanța intercapilară crescută, în mod obișnuit.

- **gradul III (deosebit de semnificativ, suspiciune clară)** - epiteliul este foarte alb sau gri-opac, bine delimitat; vase dilatate, formă neregulată, adesea în spirală; distanța intercapilară este crescută și variabilă; uneori, conturul suprafeței este neregulat, epiteliumul microexofitic.

În gradul I, aspectele histologice se suprapun pe epiteliul metaplazic (ambele imature sau mature, așa-numitul epitelium anormal sau acantotic) din SPI sau CIN I. În gradul II, aspectele sunt mai caracteristice pentru CIN II-III, în timp ce în gradul III ne putem aștepta la CIN III sau la o invazie precoce. Ultimul diagnostic este stabilit probabil, prin prezența vaselor atipice și aspectul microexofitic.

c. Aspectul colposcopic de suspiciune de carcinom

Un carcinom evident poate fi recunoscut colposcopic în absența semnelor clasice, printr-o mai bună iluminare și printr-o amplificare permisă de colposcop. Această entitate, cunoscută ca "suspiciune de carcinom", deși rară, este evidentă după aplicarea acidului acetic. Ea prezintă o margine proeminentă, o suprafață neregulată, realizând așa-numitul aspect de "lanț de munte". Vasele de sânge au un aspect bizar, cu modificări clare de formă, mărime, calibrul, direcții și aranjament.

d. Aspectul colposcopic de carcinom (fig. 6.17)

Toate caracteristicile descrise anterior pot fi considerate exagerate în prezența cancerului invaziv clinic recunoscut. Conturul suprafeței este neregulat, prezentând ulceratii și noduli. Vasele de sânge cu pereți subțiri prezintă variații bruște de calibrul, adesea cu dilatări mari și, în mod frecvent, nu prezintă ramificații pe distanțe mari. Sângerarea la contact este frecventă. Cancerul clinic se poate prezenta și ca un condylom exofitic.



Fig. 6.17.
Carcinom scuamos invaziv

e. Adenocarcinomul și adenocarcinomul *in situ* (AIS)

Aspectele colposcopice ale carcinomului celular scuamos invaziv și ale adenocarcinomului invaziv pot fi similare, deși, în mod obișnuit, pot fi remarcate diferențe subtile. La suprafața viloasă configurațiile pot semăna cu epiteliul cilindric normal, dar adesea apare distorsinarea și unirea cililor, cât și prezența de vase atipice.

În adenocarcinomul "*in situ*" sunt prezente creșteri exterioare (în afară) ale cililor care urmăresc strâns configurația suprafeței epiteliului cilindric normal. Specific cililor, care se unesc adesea, după aplicarea acidului acetic, este culoarea lor albă specifică. Leziunile AIS pot fi multifocale și adesea coexistente cu CIN.

f. Diverse alte aspecte colposcopice

Cu ajutorul colposcopului se pot recunoaște diverse aspecte non-neoplazice importante în vederea evitării unei confuzii cu neoplaziile sau leziunile preneoplazice.

Condyloma (papyloma) - aceste două entități sunt privite ca sinonime. Majoritatea autorilor moderni preferă termenul generic de *condyloma*. Aceste structuri exofitice pot fi prezente în zona de transformare cervicală și în epiteliul scuamos cervical. În vagin și vulvă sunt depistate adesea leziuni însoțitoare de o morfologie similară. Deosebirea lor de carcinomul invaziv este dificilă chiar pentru colposcopiștii experimentați. Explicații pot fi găsite în neregularitatea suprafeței și în prezența unor rețele spiralate de vase neoplazice. Motivele pot fi datorate prezenței unei suprafețe neregulate și a rețelelor de vase de aspect spiralat, neoplazice. Fără legătură cu tipul de capilar observat la *condyloma*, cheia diagnosticelor diferențiale este regularitatea distribuțiilor spațiale. Trebuie avută în vedere posibilitatea de coexistență a cancerului invaziv sau a neoplaziei intraepiteliale și a condilomei.

Cervicitele vaginale - leziunile inflamatorii sunt caracterizate prin alterări proeminente în capilarele epiteliului care sunt spiralate, dilatate și, uneori multiplicat. Ele pot apare la structurile punctiforme sau în mozaic, care nu se deosebesc de acelea prezente în neoplaziile intraepiteliale. Prezența unor infecții ca *Trichomonas* sau *Neisseria gonorrhoeae* este de o asemenea intensitate încât face dificilă diferențierea de o leziune severă.

Ectopia edematoasă exofitică și zonele de transformare cu aspect folicular - sunt presupuse a caracteriza infecția cu *Chlamydia*, dar nu se pot confirma aceste concluzii.

Modificările post-iradiere - culoarea albă a colului iradiat este înconjurată de aspecte bizare ale vaselor de sânge, caracteristici ce pot fi dificil, chiar imposibil, de deosebit de vasele atipice din neoplazii.

Polipii - pot dobândi aspecte specifice epiteliului cilindric, zonei tipice și atipice de transformare sau o combinație a lor.

Zonele iod-negative neconcludente. Aceste zone care nu prezintă caracteristici atipice variază în mărime și număr. Ele pot fi găsite pe exocol și, uneori, extinse la fundurile de sac vaginale. Apar în zona de transformare originală, fără să aibă o semnificație particulară și sunt din punct de vedere histologic, parakeratoze.

6.4. Examenul histologic

Este acela care va stabili diagnosticul de certitudine. În vederea stabilirii diagnosticului și a identificării indicatorilor tisulari de prognostic, proba biopsică va fi fixată într-un fixator universal, cum este formolul 10% sau în amestec fixator tip Carnoy, incluzionată în parafină, selecționate serial (în cazuri deosebite selecționarea trebuie efectuată seriat până la epuizarea blocului).

Secțiunile se colorează cu hematoxin eozină sau după o tehnică tricromică.

În cazul amputației de col uterin, histopatologul va preleva fragmente multiple, astfel încât întreaga piesă să fie analizată, iar din fiecare fragment incluzionat în parafină se vor efectua secțiuni multiple seriate.

Examenul microscopic va preciza :

- **tipul leziunii:** inflamație, displazie (ușoară, moderată, severă), tumoră benignă sau malignă. Diagnosticul de carcinom "*in situ*" rămâne provizoriu pe simpla biopsie. Elaborarea lui reclamă evidențierea membranei bazale (impregnarea argentică sau reacție PAS) a cărei integritate este obligatorie pentru formele carcinomatoase considerate non-invazive.

- "**grading-ul**" proliferării

- **factorul de prognostic**, ca de exemplu invazia intravasculară (V) sau intralinfatică (L).

Dacă diagnosticul formelor invazive se stabilește cu ușurință, în schimb, diagnosticul carcinoamelor "*in situ*" sau a displaziilor moderate sau severe necesită uneori repetări de biopsii (51).

6.4.1. Criterii de diagnostic morfologic

a. Carcinomul "*in situ*"

Termenul de carcinom "*in situ*" este atribuit unei leziuni care nu prezintă, de regulă, o simptomatologie clinică proprie, ci mai curând, semne funcționale legate de o infecție cervico-vaginală sau de sângerări vaginale. Leziunea este de diagnostic histologic și poate fi detectată prin examen citologic, înainte ca ea să devină simptomatică.

Leziunea poate apare la orice vârstă, frecvența maximă aflându-se între 25-35 ani. Începând, de regulă, de la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice, leziunea se poate întinde integrând endocervixul și porțiunea vaginală sub forma unui cerc. Ocazional, procesul apare multifocal.

Histogenetic, carcinomul "*in situ*" se poate dezvolta, fie din celulele bazale ale epiteliului scuamos al exocervixului, fie din celulele de rezervă ale căror hiperplazie intervine în apariția epiteliului anormal displazic. Există numeroase argumente atât clinice, cât și morfologice, în favoarea existenței relațiilor directe de displazie/procese maligne.

Macroscopic, colul nu prezintă anomalii; rar sunt semnalate modificări diagnosticate ca: exocervicite, colpите, ectropion.

Examenul colposcopic semnalează frecvent zone leucoplazice, remanieri atipice, zone iod-negative.

Examenul microscopic evidențiază:

- proliferarea de celule cu anomalii marcate, și anume: anaplazii, nuclei anormali, mitoze frecvente și atipice, mitoze în celulele epiteliale din zona superficială;
- anomalii structurale, adică dezordine în structura epiteliului, cu pierderea stratificării pe toată grosimea lui.

b. Carcinom micro-invaziv. Termenul de microcarcinom introdus de Mastwerdt (1953) - *micro-invasive carcinoma* (MICA) - și revizuit de Glucksman și Cherry (1964), definește un carcinom cu invazie limitată a stromei. Dacă celulele epiteliale maligne care invadează stroma sunt dispuse la o distanță mai mică de 3 mm de zona bazală, leziunea este considerată astăzi carcinom microinvaziv.

Dacă invazia carcinomatoasă apare mai profundă, dar la mai puțin de 5 mm și dacă nu este decelată microscopic, tumora este considerată carcinom invaziv ocult.

Microscopic, fenomenul microinvaziei se exteriorizează, fie sub formă de prelungiri ale epiteliului anormal din stroma, fie sub formă de grupuri de celule epiteliale maligne dispuse subiacent, care au un aspect de carcinom "*in situ*".

c. Carcinomul invaziv

Criterii macroscopice de diagnostic.

Exteriorizarea carcinomului colului uterin se face sub următoarele forme:

- ulcerative - endofitice. Zona centrală este ulcerată, marginile ușor reliefate, iar pe secțiune proliferarea are un caracter infiltrativ, a cărei adâncime variază în raport cu etapa evolutivă.
- exofitică - tumora se prezintă ca o masă compactă sau papilară, care se evidențiază în vagin.
- nodulară, este expresia histogenezei endocervicale și se prezintă cu mase compacte, cu expansiune în exocervix.

Macroscopic, leziunea este de cele mai multe ori unifocală și, numai în cazuri avansate, circumferențială. Indiferent de prezentarea macroscopică, leziunea se poate extinde spre regiunile învecinate: parametru, rect, vezică, vagin.

Criterii de diagnostic histologic.

Cea mai frecventă formă de carcinom invaziv a colului uterin este aceea de carcinom pavimentos scuamos (epidermoid). Histogenetic, derivă fie direct din epiteliul pavimentos scuamos al exocolului, fie dintr-un epiteliu scuamos modificat displazic (carcinoma "*in situ*"). Această filiație poate fi urmărită microscopic uneori, prin produsul biologic prelevat biopsic.

Histologic, se evidențiază prezența de celule epiteliale maligne, situate în ariile subepiteliale sub formă de cordoane, insule sau mase pseudoglandulare în raport cu tipul histologic al proliferării:

- **carcinomul spinocelular** - este constituit, în mare parte, din celulele pavimentoase poliedrice de tip spinos cu punți intercelulare și prezintă celule cu variate grade de cheratinizare;

– **carcinomul epidermoid** - cu celule mari și fără cheratinizare, cu celule neoplazice mari de tip pavimentos cu citoplasma clară, cu punți intracelulare slab evidențiate;

– **carcinomul epidermoid cu celule mici inelare, rotunde sau alungite, fără cheratinizare** - au nucleii voluminoși cu hipocromazie. Krompecher a descris, la nivelul colului uterin, și un carcinom bazocelular, dar care, spre deosebire de cel cutanat, este invaziv și metastazant. Autorii moderni încadrează acest tip de carcinom în grupul carcinomului epidermoid cu celule mici: adenocarcinom de tip endocervical, adenocarcinom endometroid, carcinom adenoid chistic, carcinom mucoepidermoid, carcinom nediferențiat.

– adenocarcinomul histopatologic variază în funcție de gradul de diferențiere, distingându-se forme variate, moderat diferențiate și nediferențiate.

– adenocarcinomul nediferențiat este constituit din glande numeroase dense, rotunde, ovulare sau alungite, cu aspect tubular, ramificate. Celulele neoplazice sunt înalte, cilindrice de tip cervical, cu rare mitoze, iar secreția de mucus este inconstantă și redusă. În adenocarcinomul moderat diferențiat predomină dispoziția celulelor în cordoane și grupuri de mărimi variabile.

– adenocarcinomul nucleoid este un alt tip de adenocarcinom cervical este adenocarcinomul mucoid cu o intensă secreție de mucus și celule dispersate în masa de mucus, dar cu păstrarea pe alocuri a dispoziției glandulare.

– adenocarcinomul endometroid prezintă caractere histologice și citologice similare adenomului de endometru.

– carcinomul mezonefroid (celule clare) se întâlnește la vârste tinere și chiar la fete. Se prezintă ca un adenocarcinom cu dispoziție tubulară, cu celule cubice uni sau pluristratificate și, uneori, cu formațiuni papilifere intraglandulare, alteori celulele neoplazice sunt clare, cu glicogen intracitoplasmatic.

– carcinomul adenoid este foarte rar.

– carcinomul mucoepidermoid este constituit din celule epiteliale pavimentoase, dar cu prezența de secreție mucoidă.

– carcinomul nediferențiat prezintă celule neoplazice dispuse în plaje compacte și cordoane cu numeroase atipii și monstruoziități și frecvente mitoze atipice, stroma fiind săracă.

Din cancerle colului uterin 90% sunt carcinoame, 2% sunt sarcoame, iar dintre carcinoame, 80% sunt epidermoide. Scăderea procentului carcinoamelor epidermoide se datorează studiilor de *screening* cu depistare precoce. Același declin nu poate fi înregistrat și la nivelul adenocarcinomului, deoarece măsurile de *screening* nu pot depista precoce modificările maligne la nivelul glandular.

Dintre metodele experimentale, neintrate în uzul curent de diagnostic, fac parte diagnosticul cromozomial și imunodiagnosticul.

Diagnosticul cromozomial

Analiza cromozomilor a condus la fundamentarea ipotezei posibile a filiației : displazie - carcinom "in situ" - carcinom microinvaziv - carcinom invaziv, prin evidențierea corelației între potențialul de malignizare a leziunilor și aneuploidie sau prezența unui cromozom Api.

În carcinomul "*in situ*" există o variabilitate mai mare a numărului de cromozomi cu regiuni hiperdiploide și hipertetraploide, ceea ce arată că invazia este asociată cu selectarea anumitor tipuri de celule din populația heterogenă a carcinomului "*in situ*".

Multe carcinoame intraepiteliale sunt aproape tetraploide, în timp ce în tumorile invazive sunt diploide sau tetraploide.

Studii pe materialul provenit de la paciente cu leziuni ale colului mergând de la displazie până la cancer, au demonstrat creșterea progresivă a conținutului de ADN, pe măsură ce displazia se transformă în cancer invaziv, prin intermediul stadiului de cancer intraepitelial. S-a demonstrat cum cantitatea de ADN crește progresiv în nucleul celular, în displazii, cancer microinvaziv și invaziv.

Se admite că apariția celulei canceroase este rezultatul unei mutații genetice.

Instabilitatea materialului genetic, tendința de mutații poate fi declanșată în celulele epitelului cervical de o serie de factori extrinseci. Se poate susține că acele femei ce prezintă cervical un cariotip cu cromozomi marker (de ex. cromozomul Api) au o predispoziție mai mare de malignizare la nivelul colului uterin. În acest fel, examenul citogenetic ar putea permite evidențierea malignității într-un stadiu care premerge malignitatea histologică evidențiindu-se o malignitate cromozomială, încă din faza de displazie.

Imunodiagnosticul

Studiul reacțiilor induse de antigenele tumorale a furnizat o serie de date etiopatologice în ceea ce privește asociația dintre infecția virotică, genitală și cancerul cervical uman. În urma mutațiilor produse, când celula se transformă neoplazic, se ajunge la modificarea sintezei proteice și, deci, la o generare de glicoproteine noi: enzime, globuline, favorizând o nouă diferențiere celulară. Aceasta face ca antigenele tumorale să inducă în organismul gazdei reacții imunitare mediate umoral sau celular (86).

6.5. Leziunile de graniță.

6.5.1. Definiție. Cadru nosologic

Leziunile de graniță (leziuni precursorare sau precanceroase) sunt anormalități tisulare, care pot predispute la apariția unui cancer invaziv, într-o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp. Etapele care au ca rezultat apariția clinică a unui cancer sunt multiple. Ele încep la nivelul genomului celular prin activarea oncogenelor; urmează o fază de evoluție precanceroasă, care este capitală pentru carcinoame trecând apoi și la distrugerea membranei bazale, care caracterizează invazia la nivelul epitelului. Etapa dinaintea acestei invazii este un precancer, iar etapa după invazie este un cancer.

Terminologia utilizată pentru clasificarea leziunilor preinvazive (leziuni de graniță) s-a modificat de mai multe ori în ultimii 50 de ani și continuă să se schimbe.

În carcinomul "*in situ*" există o variabilitate mai mare a numărului de cromozomi cu regiuni hiperdiploide și hipertetraploide, ceea ce arată că invazia este asociată cu selectarea anumitor tipuri de celule din populația heterogenă a carcinomului "*in situ*".

Multe carcinoame intraepiteliale sunt aproape tetraploide, în timp ce în tumorile invazive sunt diploide sau tetraploide.

Studii pe materialul provenit de la paciente cu leziuni ale colului mergând de la displazie până la cancer, au demonstrat creșterea progresivă a conținutului de ADN, pe măsură ce displazia se transformă în cancer invaziv, prin intermediul stadiului de cancer intraepitelial. S-a demonstrat cum cantitatea de ADN crește progresiv în nucleul celular, în displazii, cancer microinvaziv și invaziv.

Se admite că apariția celulei canceroase este rezultatul unei mutații genetice.

Instabilitatea materialului genetic, tendința de mutații poate fi declanșată în celulele epitelului cervical de o serie de factori extrinseci. Se poate susține că acele femei ce prezintă cervical un cariotip cu cromozomi marker (de ex. cromozomul Api) au o predispoziție mai mare de malignizare la nivelul colului uterin. În acest fel, examenul citogenetic ar putea permite evidențierea malignității într-un stadiu care premerge malignitatea histologică evidențiindu-se o malignitate cromozomială, încă din faza de displazie.

Imunodiagnosticul

Studiul reacțiilor induse de antigenele tumorale a furnizat o serie de date etiopatologice în ceea ce privește asociația dintre infecția virotică, genitală și cancerul cervical uman. În urma mutațiilor produse, când celula se transformă neoplazic, se ajunge la modificarea sintezei proteice și, deci, la o generare de glicoproteine noi: enzime, globuline, favorizând o nouă diferențiere celulară. Aceasta face ca antigenele tumorale să inducă în organismul gazdei reacții imunitare mediate umoral sau celular (86).

6.5. Leziunile de graniță.

6.5.1. Definiție. Cadru nosologic

Leziunile de graniță (leziuni precursorare sau precanceroase) sunt anormalități tisulare, care pot predispute la apariția unui cancer invaziv, într-o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp. Etapele care au ca rezultat apariția clinică a unui cancer sunt multiple. Ele încep la nivelul genomului celular prin activarea oncogenelor; urmează o fază de evoluție precanceroasă, care este capitală pentru carcinoame trecând apoi și la distrugerea membranei bazale, care caracterizează invazia la nivelul epitelului. Etapa dinaintea acestei invazii este un precancer, iar etapa după invazie este un cancer.

Terminologia utilizată pentru clasificarea leziunilor preinvazive (leziuni de graniță) s-a modificat de mai multe ori în ultimii 50 de ani și continuă să se schimbe.

Din nefericire, aceste modificări, cât și lipsa unei terminologii unice, constituie surse de confuzii pentru clinician. Astfel, pot apare adeseori discordanțe între descrierea clinică (mai veche) și corespondențele lor anatomo-clinice (de ex. un aspect clinic de leucoplazie la nivelul colului uterin poate corespunde histologic unei cervicite banale și, la fel de bine, unui carcinom "*in situ*"). În mai multe studii a fost evidențiată asocierea carcinoamelor invazive ale colului uterin cu alte leziuni care, din punct de vedere histologic și citologic, sunt identice cu carcinomul invaziv al colului, dar le lipsește capacitatea de a invada stroma subepitelială. Termenul de carcinom "*in situ*" a fost utilizat de către Broders în 1930 pentru aceste leziuni neinvazive ale colului uterin. între carcinomul "*in situ*" și carcinomul invaziv al colului uterin există o relație spațială și temporală unică. Legătura spațială a fost pentru prima dată menționată de sir John Williams în 1886. În 1900 Cullen a observat că leziunile epiteliale neinvazive care, din punct de vedere histologic, se aseamănă cu cancerul invaziv al colului uterin, se găsesc adesea adiacent carcinoamelor colului. Legătura temporală dintre carcinomul "*in situ*" și carcinomul invaziv a fost remarcată de Smith și Pemberton, care au observat că un carcinom "*in situ*" poate precede dezvoltarea unui carcinom invaziv cu luni sau ani. Aceste observații au fost ulterior confirmate și de alți autori.

Demonstrarea acestor relații spațiale și temporale dintre leziunile invazive și neinvazive ale colului conduce la ipoteza că un cancer al colului uterin se dezvoltă din leziuni precursorare preinvazive. Deci, conform acestei ipoteze, dezvoltarea unui cancer al colului uterin ar putea fi prevenită prin depistarea și tratarea leziunilor precursorare. începând din 1940 și până în 1970, în mai multe centre spitalicești bolnavele care au fost diagnosticate cu carcinom "*in situ*" au fost tratate prin histerectomie. Pentru depistarea carcinomului "*in situ*" și a cancerului invaziv al colului uterin s-a folosit și se folosește în continuare citologia exfoliativă. Pe măsura utilizării pe scară mai largă a citologiei exfoliative, s-a constatat că la nivelul epiteliului colului uterin există un larg spectru de anormalități. Leziunile descrise pe frotiuri conțin celule care au caracteristicile citologice ale carcinomului "*in situ*" sau, din contră, leziuni în care gradul de extensie și atipie este mult mai mic. Leziunile colului uterin care au caracteristici cuprinse între epiteliul normal al colului uterin și carcinomul "*in situ*" au fost definite de către Reagan și colab. în 1956 ca displazii. Acest termen se referă la anormalități ale dezvoltării și a fost utilizat pentru a desemna o proliferare citologică anormală a celulelor superficiale, care seamănă cu acelea din stratul bazal al epiteliului, dar care adesea prezintă atipii nucleare, modificări ale raportului nucleu-citoplasmic și pierderea polarității normale. Pe baza gradului și a grosimii modificărilor epiteliale, displazia a fost frecvent subîmpărțită în forme ușoare, moderate și severe. S-a demonstrat că aceste subdiviziuni reflectă potențialul relativ al acestor leziuni pentru dezvoltarea carcinoamelor invazive. Din punct de vedere histologic, displazia se caracterizează prin faptul că celulele atipice nu se extind la toată grosimea epiteliului și nu invadează membrana bazală. Leziunile

precanceroase sunt definite histologic astfel: hiperplazii, metaplazii, displazii și carcinom "in situ".

Hiperplazia este formarea excesivă din punct de vedere cantitativ a unui țesut histologic normal. Hiperplazia atipică singură cu anomalii arhitecturale și/sau citologice intră în categoria leziunilor precanceroase.

Metaplazia corespunde transformării morfologice și funcționale a unui țesut diferențiat într-un alt tip tisular. Cel mai frecvent este întâlnită în metaplazia epidermoidă a unui țesut glandular.

Displazia este o anomalie dobândită a epiteliului malpighian cu creșterea numărului de celule de tip bazal. Perturbări mai mult sau mai puțin grave ale diferențierii celulare și ale maturării se asociază cu atipii nucleare mai mult sau mai puțin marcate. Aceste anomalii celulare și arhitecturale se produc în țesuturile adulte în faza de reparare. Termenul de displazie a fost creat pentru a descrie leziunile observate mai ales la nivelul colului uterin. Ele pot fi multă vreme reversibile, dar sunt potențial maligne, descriindu-se mai multe grade de displazie (de la 1 la 3). **Displazia de gradul 1 sau displazia ușoară** se caracterizează prin anomalii celulare localizate în treimea profundă a epiteliului. Polaritatea celulară este ușor alterată. În suprafață pot apare modificări de tipul cheratozei, hipercheratozei sau paracheratoze. Stratificarea este păstrată. Mitozele sunt tipice la acest nivel și relativ frecvente; **displazia de gradul 2** interesează 2/3 din profunzimea epiteliului. Polaritatea celulară este modificată. De asemenea, se pun în evidență mitoze tipice și, foarte rar, atipice. Stratificarea se menține în suprafață; **displazia de gradul 3** afectează toată grosimea epiteliului. De multe ori gradul 3 de displazie (severă) este confundat cu carcinomul "in situ". Polaritatea celulară este absentă, celulele fiind dispuse dezordonat. Nucleii sunt hipercromi, mari, cu numeroase mitoze tipice și atipice. Citoplasma este bazofilă, fiind, în general, redusă cantitativ. În straturile superficiale se remarcă alături de celule asemănătoare celulelor din profunzime, celule cu maturare bizară prezentând un marcat asincronism nucleocitoplasmatic. Mitozele sunt prezente și în celulele dispuse în stratul superficial.

În afara celor 3 tipuri de displazii anterior descrise, există și forme particulare de displazii, care histologic îmbracă aspecte diferite, fiind mai frecvent asociate decât izolate. Aceste modificări sunt consecința acțiunii unor factori iritativi de natură inflamatorie, hormonală, traumatică, etc.

Acantoza constă în accentuarea grosimii stratului intermediar cu sau fără fixare de glicogen. Este o leziune destul de frecvent întâlnită. (Fig. 6.18).

Paracheratoza este consecința unui proces de cheratinizare imperfectă a stratului superficial conținând celule cornificate, care își păstrează nucleii picnotici și hipercromi. Stratul granulos este absent. (Fig. 6.19).

Hipercheratoza se caracterizează prin apariția în suprafața epiteliului pavimentos a unui strat de celule cu granule de cheratină, numit strat granulos, care în mod normal nu este întâlnit. Celulele superficiale se cornifică, își pierd nucleul și se detașează sub formă de scuame.



Fig. 6.18. Acantoza

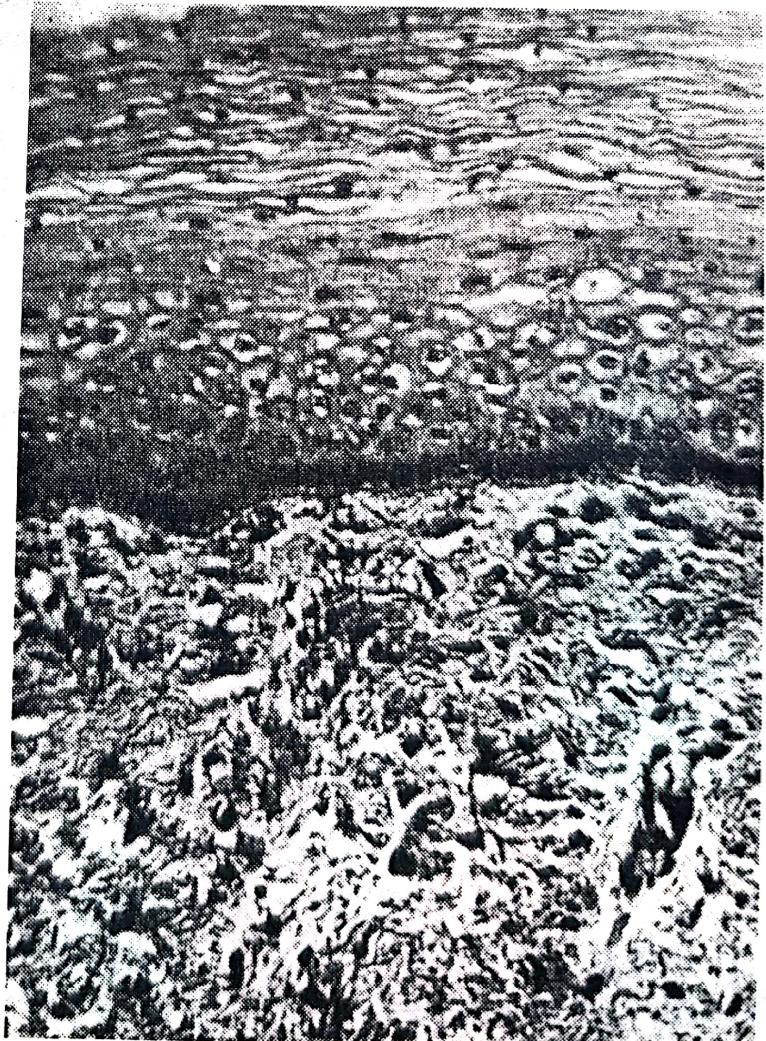


Fig. 6.19.
Paracheratoza

Displazia koilocitotică are drept caracteristici vacuolizarea citoplasmei din straturile superficiale ale epiteliului pavimentos, absența sau reducerea cantitativă a glicogenului. Această modificare poate să fie produsă de acțiunea unui virus.

Acantoza, hipercheratoza și paracheratoza pot constitui aspecte sechelare ale unor leziuni. Din punct de vedere colposcopic, această entitate este denumită cicatrice atipică stabilă sau hipercheratoză cervicală sau vaginală, care poate apare în prolapsul genital total (colposcopic-leucoplazie). În ultimul caz are loc un proces de epidermizare adevărată, prin transformarea unui epiteliu pavimentos de tip mucos într-unul de tip tegumentar, ca urmare a unui traumatism permanent.(Fig. 6.20).

Carcinomul intra-epitelial sau carcinomul "*in situ*" reprezintă aspectul cel mai evoluat al unei leziuni epiteliale precanceroase. Este definit ca o leziune având caracterele histologice și citologice ale carcinomului, dar este limitat la epiteliul de suprafață a colului uterin, fără depășirea membranei bazale. Anomaliile celulare pot afecta toate straturile epiteliului, iar nediferențierea este frecventă. Celulele foarte dense sunt dispuse cu axul mare vertical sau oblic. Ele sunt aproximativ egale, monomorfe, ovóide sau fuziforme, cu citoplasma bazofilă, vizibilă mai mult în înălțime decât în lățime, nucleii sunt rotunzi sau ovoizi cu cromatina inegal repartizată și nucleoli în număr variabil. Mitozele sunt frecvent atipice și ajung până la suprafață. Aspectele anterior descrise corespund din punct de vedere histologic forme nediferențiate. În unele cazuri, în epiteliul de suprafață poate să apară o diferențiere în sens pavimentos, rareori însoțită de cheratinizare, constituind forma diferențiată. Frecvența acestei forme este mai redusă. Uneori, cele două forme se asociază, forma nediferențiată predominând spre epiteliul canalului cervical, iar cea diferențiată spre cel al exocolului. Unii autori consideră că forma diferențiată evoluează mai rapid spre invazie (Hoang și colab., 1980).

Evidențierea membranei bazale și constatarea integrității ei arată că leziunea neoplazică este situată strict în grosimea epiteliului. În corionul subiacent, se constată

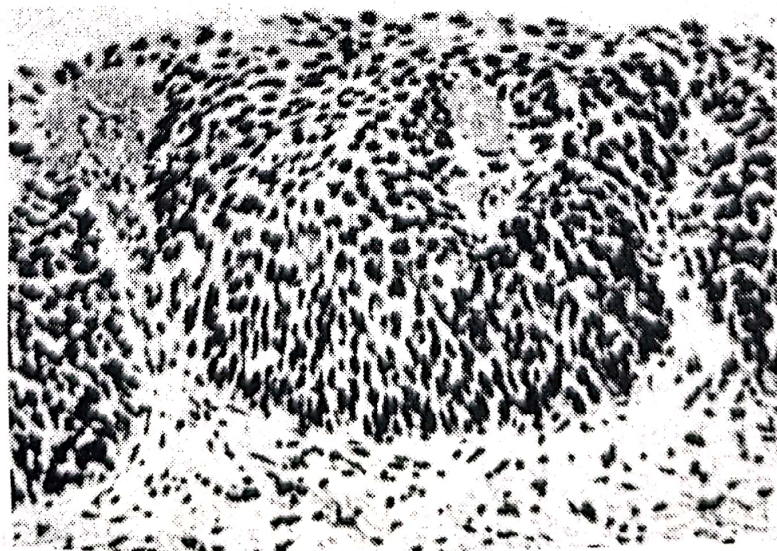


Fig. 6.20. Carcinim in situ

deseori un infiltrat limfo-plasmocitar, care se pare că este mai mult rezultatul unui mecanism imun, decât cel al unui proces inflamator reactiv.

Aspectul clinic al leziunilor precursoare

Aspectul clinic al acestor leziuni este foarte divers. Epiteliul poate fi practic normal la examinarea cu ochiul liber, modificările nefiind decelabile decât prin studiu microscopic pe frotiuri sau biopsii din zone suspecte, decelate prin examen colposcopic, impregnație cu lugol, acid acetic. Uneori ele pot fi spontan vizibile luând aspectul leucoplaziilor, mozaicului, etc.

Clasificarea inițială a leziunilor precursoare ale cancerului colului uterin s-a bazat mai ales pe aspectul histologic, dar diferențierea histologică între displazie și carcinom *"in situ"* este adesea destul de subtilă. Uneori, singura diferențiere histologică între leziunile displazice severe și carcinomul *"in situ"* a fost prezența sau absența unui singur strat de celule plate la suprafața epiteliului cervical. De asemenea, unele studii au arătat că medicii anatomo-patologi nu pot realiza o distincție reproductibilă între displazia severă și carcinomul *"in situ"*. Aceste rezultate au condus la argumentul că o clasificare a leziunilor precursoare, bazată numai pe criterii histologice, ar trebui abandonată. Studii recente au încercat definirea parametrilor biologici și patologici ai diferitelor tipuri de leziuni precursoare ale cancerului cervical și, de asemenea, determinarea comportamentului diferitelor tipuri de precursori, prin urmărirea pe o perioadă lungă de timp.

Într-o serie de studii descriptive, ce utilizează tehnici de măsurare a sintezei ADN-ului (incluzând microscopia electronică, culturile tisulare, analizele cromozomiale, analiza ploidiei ADN-ului și radioautografiile), s-a constatat că leziunile displazice, carcinomul *"in situ"* și carcinomul invaziv au anumite trăsături caracteristice. În 1973, pe baza studiilor biologiei acestor leziuni precursoare, s-a propus ca termenul de neoplazie intraepitelială cervicală (CIN) să cuprindă toate formele de leziuni precursoare ale carcinomului colului uterin, incluzând displazia și carcinomul *"in situ"*. Terminologia CIN împarte leziunile precursoare în 3 grupe. CIN 1 corespunde displaziei ușoare, iar CIN 2 displaziei moderate. Deoarece, așa cum am arătat anterior, anatomopatologii nu au putut realiza o distincție reproductibilă între displazia severă și carcinomul *"in situ"*, CIN 3 include ambele leziuni. Terminologia CIN sugerează astfel că leziunile precursoare de toate gradele au potențialul de a progresa către un cancer invaziv dacă nu sunt tratate, riscul progresiei pentru fiecare leziune fiind necunoscut (examinarea microscopică neputând diferenția leziunile care vor persista sau vor progresa).

În ultima vreme s-a încercat utilizarea unor caracteristici histologice pentru a face distincția între leziunile CIN aneucloide și leziunile CIN diploide sau poliploide. Aneuploidia este o trăsătură comună pentru cancerul invaziv al colului uterin și pentru precursorii lui apropiați. Prezența sau absența aneuploidiei poate fi utilizată pentru a face diferența între unele leziuni CIN, care sunt deja precursoare ale cancerului, de leziuni care au un potențial biologic mai nesigur. De asemenea, este cunoscut faptul că leziunile CIN asociate cu anumite tipuri de HPV cu risc oncogenic

înalt au un potențial mai mare de progresie spre un cancer al colului uterin, decât leziunile asociate cu tipuri de HPV cu risc oncogenic scăzut.

Toate aceste cunoștințe legate de biologia leziunilor preinvazive ale colului uterin sugerează că terminologia CIN ar trebui modificată. Astfel, este necesară corelarea noii terminologii CIN cu sistemul Bethesda, recent propus pentru diagnosticul citologic, care utilizează termenii de **leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt** și **leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut**. Clasificarea CIN1, 2 și 3 trebuie înlocuită cu termenii de **CIN de grad scăzut** și **CIN de grad înalt**.

6.5.2. Evoluția naturală a leziunilor de graniță a colului uterin

Cancerul invaziv al colului uterin se dezvoltă din leziuni precursore bine definite, cum ar fi neoplazia intraepitelială cervicală sau leziunile intraepiteliale scuamoase.

Pentru studierea evoluției naturale a diferitelor tipuri de leziuni precursore ale cancerului colului uterin s-au folosit mai multe metode de studiu. O dată cu aplicarea programelor de *screening* citologic pentru depistarea cancerului colului uterin între anii 1940-1950, s-au constatat diferențe între vârsta medie de apariție a cancerului invaziv al colului uterin și al leziunilor CIN. Reagan și colab. au observat că vârsta medie a bolnavelor cu displazie a fost de 34 de ani, vârsta medie a bolnavelor cu carcinom "*in situ*" de 44 de ani și de 48 de ani la bolnavele cu carcinom invaziv. Aceste date au fost confirmate și de alte studii, cum ar fi cele efectuate de Patten. Rezultatele acestor studii au sugerat ideea că pentru ca o leziune displazică să progreseze către carcinomul "*in situ*", trebuie să treacă 7 ani, iar pentru ca acesta să progreseze către un cancer invaziv, sunt necesari 10 ani.

În 1961, Kottmeier a urmărit un număr de 31 de bolnave cu CIN3 pe o perioadă de 12 ani și a constatat că 72% dintre aceste femei au dezvoltat ulterior un cancer invaziv. Și alte studii au arătat clar că CIN3 are un potențial semnificativ de progresie spre un cancer invaziv, iar această progresie este lentă, necesitând mai mulți ani. De asemenea, studiile demonstrează că CIN3 regresează spontan foarte rar (Koss, Green și Donovan, 1970).

Mai multe studii prospective au urmărit tranziția între diferitele grade de CIN. S-a urmărit frecvența displaziilor ușoare, probabilitatea progresiei leziunilor CIN de grad scăzut spre leziuni CIN de grad înalt și timpul necesar pentru această progresie. Studiul comportamentului displaziilor a arătat că ele prezintă modalități evolutive diferite, în funcție de gradul severității leziunilor histologice. Richart și Barron bazându-se pe datele unui studiu și a unei estimări matematice au arătat că 66% dintre toate displaziile progresează către un carcinom "*in situ*" într-o perioadă de 10 ani. 28% din displazii rămân ca displazii și numai 6% regresează la normal.

Cheia înțelegerii evoluției naturale a CIN rezultă din aceste studii care demonstrează că o displazie ușoară are un potențial de a progresa spre un carcinom "*in situ*" și un carcinom invaziv. Procentul leziunilor displazice care progresează crește o dată cu severitatea leziunilor.

6.5.3. Factorii de risc pentru leziunile preinvazive ale colului uterin

Un număr mare de studii epidemiologice au analizat factorii de risc implicați în apariția cancerului colului uterin și a leziunilor CIN. Deși factorii de risc sunt similari pentru cancerul colului uterin și leziunile precursore, legătura dintre acești factori de risc și cancerul colului uterin este mai evidentă decât în cazul leziunilor CIN. Întrucât factorii de risc au fost anterior descriși, ne vom limita la prezentarea în continuare a unor aspecte mai recente, legate de factorii de risc implicați în apariția leziunilor precursore ale cancerului colului uterin.

Cel mai discutat agent etiologic pentru cancerul colului uterin și mai recent și pentru leziunile precursore a fost virusul *Herpes simplex* (HSV). Diverse studii au remarcat că HSV a fost mult mai frecvent la femeile cu cancer al colului uterin față de lotul-martor; prin tehnici de hibridizare ADN HSV, a fost detectat genomul HSV în celulele cancerului colului uterin. În plus, studii mult mai recente au arătat că genomul HSV este mult mai frecvent detectat în celule cancerului colului uterin și precursorii lui, decât genomul HPV. Zur Hausen a arătat că HSV-ul nu este un factor etiologic important în geneza neoplaziei colului uterin, acționând mai degrabă ca un co-factor la un număr limitat de bolnave. În ultimii 15 ani, datele acumulate au permis evidențierea implicării HPV-ului în geneza cancerului cervical și a leziunilor precursore preinvazive. Deci, interesul a fost centrat pe rolul virusului *papilloma* (HPV) ca agent cauzal primar în dezvoltarea cancerului invaziv al colului uterin și al leziunilor lui precursore.

Zur Hausen și colab. sunt primii care au sugerat că HPV-ul este un agent oncogenic implicat în apariția cancerului colului uterin. În 1977, Maisels și colab. au observat și relatat asocierea dintre HPV și cancerul colului uterin și leziunile precursore. Ulterior, Shaw, Jenson și colab. au reușit să producă anticorpi față de capsida antigenică comună a virusului *papilloma*.

Virusul *papilloma* face parte din familia *Papovaviridae* care mai include și virusurile *polyoma* și SV40. La om au fost izolate peste 66 de tipuri de virusuri *papilloma* cu structuri similare, dar care au o specificitate semnificativă în ceea ce privește localizarea anatomică a epiteliului infectat și tipul leziunilor produse la locul infectării. 23 de tipuri diferite de HPV infectează tractul ano-genital la bărbați și femei. Aceste tipuri sunt 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42-45, 51-58 și 61. Ele se asociază cu un spectru larg de afecțiuni ano-genitale, începând cu *condyloma acuminata* și terminând cu carcinomul invaziv scuamos al colului uterin. Prin utilizarea unor tehnici moleculare senzitive, cum ar fi reacția lanțului de polimeraze, s-a putut identifica ADN - HPV la peste 80% din femeile cu leziuni SIL confirmate prin biopsie. S-a constatat o asociere între anumite tipuri de HPV și diferite tipuri de leziuni specifice ale colului uterin. Aceasta a determinat clasificarea virusurilor HPV în 3 grupuri de risc oncogenic. În primul grup sunt incluse virusurile cu risc oncogenic scăzut, din care fac parte virusurile HPV tipurile 6, 11, 42, 43 și 44. Virusurile cu risc oncogenic scăzut se asociază frecvent cu *condyloma acuminata* și, uneori, sunt găsite și în leziunile SIL de grad scăzut, foarte rar asociindu-se cu cancerul invaziv al colului uterin. Al doilea grup cuprinde virusurile cu risc oncogenic înalt, din care

face parte HPV tipurile 16, 18 și 31. Aceste tipuri de HPV au fost mai frecvent detectate la femeile cu leziuni SIL de grad înalt și cu carcinom invaziv al colului uterin. În această categorie au fost recent incluse și virusurile *papilloma* 45 și 56. Al treilea grup este reprezentat de virusurile cu risc oncogenic intermediar, ele asociindu-se frecvent cu leziunile SIL de grad înalt, dar mai rar întâlnite în cazul cancerelor invazive ale colului uterin. Din acest grup face parte HPV tipurile 33, 35, 39, 51 și 52.

6.5.4. Patogenia leziunilor preinvazive ale colului uterin

Utilizarea colposcopiei pentru identificarea leziunilor CIN și studiile microscopice realizate pe piesele de histerectomie sau conizație au permis obținerea de noi date legate de aspectul clinic și distribuția leziunilor CIN. Studiile au arătat că marea majoritate a acestor leziuni se dezvoltă în zona de transformare. Aceasta este definită ca regiunea colului uterin situată între joncțiunea scuamocilindrică originală și joncțiunea scuamocilindrică anatomică și se caracterizează prin prezența unui epiteliu scuamos metaplazic. Ea este locul unde se dezvoltă frecvent leziunile CIN, la fel ca și marea majoritate a carcinoamelor scuamoase ale colului uterin. Leziunile CIN se extind adesea în canalul endocervical și mult mai rar în afara epiteliului scuamos nativ. Mecanismele responsabile pentru distribuția restrictivă a leziunilor CIN la nivelul colului uterin sunt necunoscute. Neoplazia intraepitelială cervicală este de 2 ori mai frecventă la nivelul buzei anterioare a colului uterin față de buza posterioară și mult mai rar sunt implicate unghiurile cervicale laterale, în afara localizării la nivelul buzei anterioare sau posterioare.

Există încă controverse legate de dezvoltarea leziunilor CIN dintr-un singur focar sau celulă, urmată de o creștere centrifugă la nivelul colului și teoria câmpului care se referă la dezvoltarea leziunilor din mai multe focare. Bazându-se pe observațiile colposcopice, Coppleson emite teoria că leziunile CIN se dezvoltă ca evenimente multiceulare și se măresc prin coalescența mai multor focare sau prin transformarea celulelor normale adiacente. Richart și Lerch au constatat că 95% din leziunile CIN au origine unicelulară. Alte studii care au urmărit leziunile CIN au demonstrat că acestea se măresc prin expansiune centrifugă și prin dizlocarea epiteliului normal înconjurător. Originea unicelulară a leziunilor CIN este sugerată de studiile distribuției izoenzimelor glucozo-6-fosfatazelor și ale markerilor cromozomiali individuali. Celule individuale ale bolnavelor care sunt heterozigote pentru diferite izoenzime exprimă numai o singură formă într-o celulă individuală. Studiile distribuției glucozo-6-fosfatazei sugerează că numai o singură izoenzimă este exprimată într-o leziune indicând originea unicelulară (Smith, J.W., 1971). Studii cromozomiale similare susțin aceeași origine unicelulară (Spriggs, 1971).

Date epidemiologice și moleculare arată clar că HPV-ul este un factor etiologic cauzal pentru cancerul invaziv al colului uterin și al leziunilor sale precursoare, dar existența unei perioade lungi de latență între infecția inițială cu HPV și dezvoltarea cancerului indică faptul că infecția cu HPV singură nu este suficientă pentru procesul de carcinogeneză.

În leziunile precursorale ale colului uterin, ADN-ul viral este menținut într-o formă liberă, circulară, situată extracromozomial, numită episom. Un eveniment adițional, care pare să joace un rol în progresia tumorii, este integrarea ADN HPV în genomul gazdei. Experimental, s-a demonstrat că în leziunile SIL asociate cu HPV16, ADN HPV a fost integrat în genomul gazdei într-o proporție mai mare de 50%. Locul în care are loc integrarea HPV-ului în ADN-ul cromozomial al celulelor gazdă este variabil și nu există un loc specific pentru integrarea cromozomială preferențială. Integrarea ADN HPV duce la o supraexpresie a oncoproteinelor E6 și E7. Integrarea ADN-ului virusului *papilloma* uman (ADN HPV) a fost detectată aproape de oncogenele celulare, cum ar fi c-myc și n-myc (Couturier, J., 1991). Întreruperea și rearanjamentul acestor regiuni ar putea duce la o instabilitate genomică sau la activarea oncogenelor celulare, ceea ce ar conduce ulterior la promovarea progresiei tumorale. Deși integrarea ADN-ului viral pare a fi un pas important în dezvoltarea cancerului colului uterin, aceasta nu este totuși absolut necesară pentru carcinogeneza cervicală, deoarece unele tumori conțin numai un ADN episomal. Deci, carcinogeneza asociată cu HPV este un proces inefficient, deoarece numai o mică parte din femeile infectate cu tipuri de virusuri *papilloma* cu risc oncogenic înalt vor dezvolta un cancer invaziv al colului uterin. Aceasta sugerează că și alți factori și evenimente celulare, cum ar fi rearanjamentele cromozomiale, pierderea heterozigotității constituționale și activarea proto-oncogenelor, sunt probabil necesare pentru carcinogeneza cervicală.

6.5.5. Tratamentul leziunilor precursorale ale colului uterin

Așa cum s-a arătat anterior, diagnosticul leziunilor precursorale se bazează pe frotiuri, colposcopie și biopsie, permițând diagnosticarea:

- condiloamelor, displaziei ușoare și moderate (CIN1 și 2);
- displaziilor severe și carcinomului "in situ" (CIN3);

Acuratețea acestor metode de diagnostic este foarte mare, iar corelația între leziunile diagnosticate preoperator și cele regăsite pe piesa operatorie timp de 95-98%.

6.5.5.1. Realizarea frotiurilor

Este, de regulă, prima metodă de diagnostic folosită. Examenul citologic efectuat după o tehnică ireproșabilă, conform datelor din literatura de specialitate, nu este complet scutit de eroare, rata rezultatelor fals negative fiind de 6-8%.

6.5.5.2. Colposcopia

Trebuie sistematic efectuată la toate femeile cu frotiuri anormale sau care au o zonă inflamatorie periorificială clară față de aspectul roz uniform al colului și, de asemenea, pentru femeile cu testul Schiller negativ.

Colposcopia poate localiza cu exactitate leziunile, permite căutarea zonelor de joncțiune și prelevarea de biopsii dirijate.

Microcolposcopia este indicată când zona de joncțiune nu poate fi vizualizată prin colposcopie. Se utilizează, de obicei, un microhisteroscop de contact, care permite vizualizarea celulelor datorită unei mărituri de 50-150 ori și reperarea leziunilor suspecte observate la nivelul canalului cervical. Metoda permite realizarea biopsiilor dirijate.

6.5.5.3. Biopsiile

Permit diagnosticul exact al diferitelor leziuni și nici un tratament nu trebuie început fără a avea certitudinea histologică.

În scop diagnostic, se poate recurge la amputație sau conizație, dacă examenul histologic efectuat în urma biopsiilor nu poate face diferențierea între displazia moderată și displazia severă sau în cazul existenței unei discordanțe între frotiuri și biopsii.

6.5.5.4. Ritmul realizării frotiurilor și colposcopiilor

Este o problemă care rămâne mult discutată. Autorii americani Nelson și Averette consideră că frotiurile trebuie repetate anual; în schimb, autorii francezi recomandă realizarea unui frotiu la fiecare 3 ani, în cazul în care primul frotiu efectuat a fost normal. Etapele stabilirii diagnosticului leziunilor precursore sunt prezentate în schemele 6.5.1 și 6.5.2.

Stabilirea tipului de virus asociat leziunilor precursore este încă în studiu și, pentru moment, determinarea lui nu modifică atitudinea terapeutică.

În ceea ce privește tratamentul leziunilor precursore, majoritatea autorilor sunt de acord că trebuie tratate toate anomaliiile de la nivelul epiteliului cervical.

6.5.5. Tratamentul condiloamelor

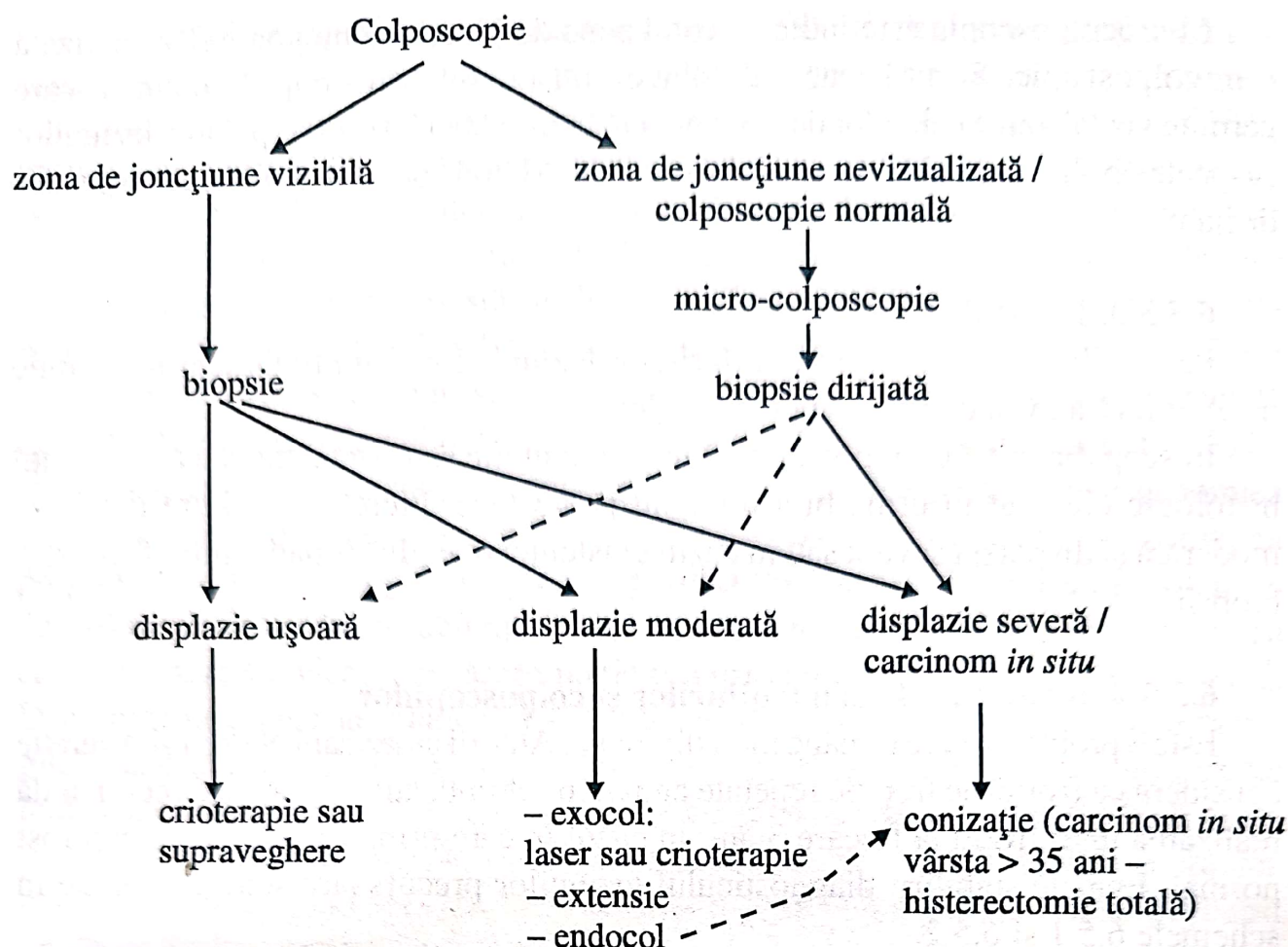
Condiloma colului uterin este asociată cu alte localizări legate de infecția virală. Examenul colposcopic și biopsiile dirijate permit căutarea unor leziuni displazice asociate. De asemenea, se poate determina tipul de virus implicat, în centrele cu dotare corespunzătoare.

Tratamentul condiloamelor constă în:

- aplicații de podofilină, care pot duce la o rată de regresie de la 22 la 98% (după diferiți autori);

- tehnici de distrucție constând în: crioterapie, electrocoagulare sau vaporizare cu laser. Datele din literatura de specialitate arată o rată a recidivelor care variază de la 19 la 35%.

Aceste metode terapeutice nu tratează infecțiile latente perilezionale; din acest motiv, unii autori propun un tratament adjuvant, constând în aplicații locale cu 5FU, de 1-2 ori pe săptămână timp de 6 luni sau izoprinozin per os (Malgouyat).



Schema 6.5.1. Schema procesului de diagnostic pentru displazia ușoară și moderată și decizie terapeutică.

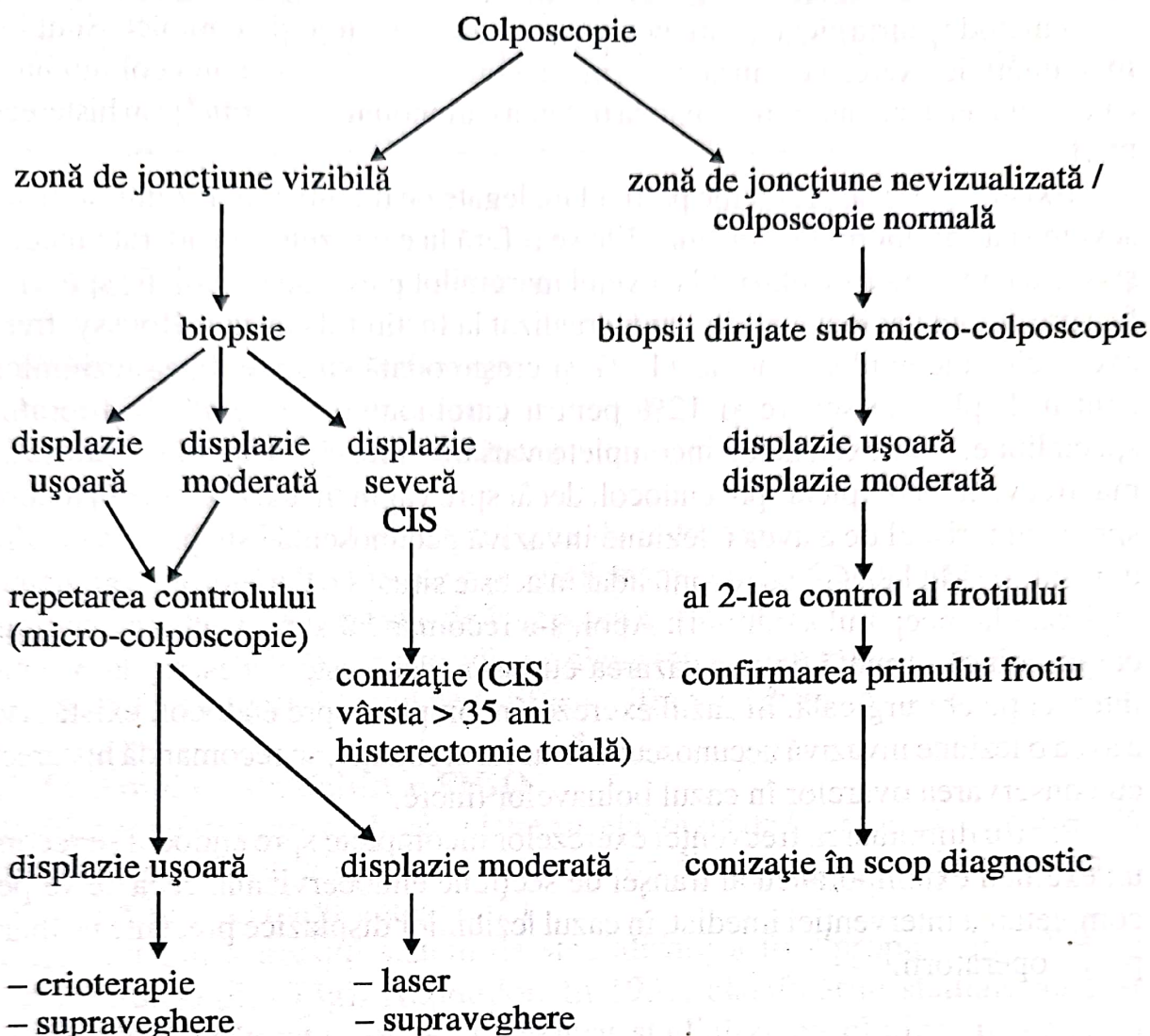
6.5.6. Tratamentul leziunilor displazice ușoare și moderate (CIN 1-2)

Astăzi este unanim admis că 50% din displaziile ușoare și 30% din displaziile moderate pot regresa spontan. Deoarece nu există nici o posibilitate actuală de a diferenția leziunile care vor continua să evolueze de cele care vor regresa spontan, tendința este de a trata toate leziunile, în afară de situațiile în care este posibilă o supraveghere riguroasă a pacientelor care au o displazie ușoară.

Metodele terapeutice utilizate pot fi:

- crioterapia, care nu permite o distrucție în profunzime, dar este ușor de aplicat și indolore, neurmată de sechele și deseori foarte eficace;
- vaporizarea cu laser, care are o selectivitate bună în suprafață și profunzime. Este puțin dureroasă și antrenează o bună cicatrizare, care poate fi jenată de un ectropion.

Sintetizând datele din literatura de specialitate pentru leziunile displazice ușoare, unii preconizează o simplă supraveghere la fiecare 6 luni, alții un tratament sistematic prin crioterapie sau vaporizare cu laser. Pentru leziunile de displazie moderată, dacă leziunea este exocervicală cu o zonă de jonctiune vizibilă și sănătoasă, marea majoritate a autorilor propun un tratament sistematic, constând în crioterapie sau vaporizare cu laser; dacă leziunile se prelungesc în canalul endocervical și nu s-a



Schema 6.5.2. Schema procesului de diagnostic pentru displazia severă și carcinom "in situ" și decizie terapeutică.

realizat microcolposcopia pentru diagnostic, atunci este necesară realizarea unei «miniconizații».

6.5.7. Tratamentul displaziilor severe și carcinomului "in situ"

Acestea sunt 2 entități histologice foarte apropiate care necesită același tratament. În absența tratamentului, carcinomul "in situ" evoluează către un carcinom invaziv în marea majoritate a cazurilor.

Pentru tratamentul acestor 2 entități histologice s-au propus următoarele metode terapeutice:

- metoda distructivă (vaporizarea cu laser) are ca dezavantaj absența piesei operatorii, care să permită un examen histologic al leziunii în ansamblu. Cei care practică această modalitate terapeutică se bazează pe fiabilitate celor 3 metode diagnostice: citologie, colposcopie, biopsie. Cu această metodă nu vor fi tratate leziunile endocervicale;

- metode chirurgicale, care permit un examen histologic complet. Sunt incluse modalități de exereză cu ansă diatermică, conizația sau amputația colului uterin pe cale vaginală. Unii autori recomandă tratarea carcinomului "in situ" prin histerectomie totală.

Există o serie de probleme particulare legate de tratamentul leziunilor displazice severe și a carcinomului "in situ". Ele se referă la exerzele considerate incomplete și constau în leziuni displazice la nivelul marginilor piesei operatorii, fie spre endocol, fie spre domul vaginal. Într-un studiu realizat la Institutul Gustave Roussy, frecvența exerzelor incomplete este de 11,7% și crește odată cu severitatea leziunilor: 7% pentru displaziile severe și 12% pentru carcinoame "in situ". În literatura de specialitate, rata exerzelor incomplete variază între 5,7% și 41%, exereza fiind mai frecvent incompletă spre endocol, decât spre vagin. În cazul exerezei incomplete spre vagin, riscul de a avea o leziune invazivă necunoscută este practic nul. Totuși, unii autori (Michel, G.) au recomandat în aceste situații o curieterpie complementară (aplicată la începutul studiului). Apoi, s-a recomandat supravegherea citologică și colposcopică, urmată de vaporizarea cu laser (dacă este necesară) la 3 luni după intervenția chirurgicală. În cazul exerezei incomplete spre endocol, există riscul de a avea o leziune invazivă necunoscută. În această situație, se recomandă histerectomia cu conservarea ovarelor în cazul bolnavelor tinere.

Pentru diminuarea frecvenței exerzelor incomplete spre endocol se recomandă un examen extemporaneu al tranșei de secțiune endocervicală, ceea ce va permite completarea intervenției imediat, în cazul leziunilor displazice prezente pe marginile piesei operatorii.

Capitolul 7. Clasificarea stadială a cancerului colului uterin

Clasificarea stadială a cancerului colului uterin servește la atingerea următoarelor obiective:

1. Elaborarea planului de tratament;
2. Indicații asupra prognosticului;
3. Evaluarea rezultatului tratamentului;
4. Științific și de cercetare;
5. Schimburi de informații între centrele de tratament.

În aplicarea stadializării trebuie să se țină seama de două elemente:

1. Stadializarea se face înainte de începerea tratamentului.
2. În caz de ezitare între două stadii, se alege întotdeauna stadiul cel mai puțin avansat, pentru a nu mări, în mod nejustificat, cifra vindecării în stadiile avansate.

7.1. Sistemul de stadializare FIGO

Clasificare pentru cancerul colului uterin, elaborată de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică, face abstracție de situația ganglionilor limfatici, limitându-se doar la evoluția categoriei T.

Prima variantă a acestui sistem de stadializare a fost propusă în 1929 de Organizația Sănătății a Ligii Națiunilor. În 1937, clasificările stadiale au fost clarificate, fiind adăugate noi reguli pentru stadializarea clinică, în vederea promovării unor interpretări uniforme ale sistemelor de stadializare.

Descrierile de bază ale stadiilor I-IV, examinarea pelvisului și evaluarea clinică sunt similare cu cele utilizate în prezent. Totuși, de-a lungul anilor, au avut loc mai multe modificări importante.

În 1950, invazia corpului uterin a fost îndepărtată din categoria criteriilor de clasificare a tumorilor în stadiul II. Tot în această perioadă, a fost adăugat stadiul 0, ca o categorie specială pentru maladia preinvazivă.

În 1962, un nou stadiu I A a fost definit pentru includerea cazurilor de invazie stromală precoce (carcinom preclinic). De atunci, definirea stadiului I A s-a schimbat de 3 ori. Acest stadiu a fost divizat, în 1972, în substadiile I A_i (invazie stromală precoce) și I A_{ii} (cancer ocult). Doi ani mai târziu, leziunile "oculte" au fost mutate în stadiul I B, fiind etichetat ca "I B ocult". În 1985, stadiului I A i s-a dat, în fine, o definiție specifică, subîmpărțind maladia microinvazivă în termenii extinderii leziunii în stadiile I A_i și I A_{ii}, iar la notarea "I B ocult" s-a renunțat.

În 1971, definirea stadiului III B a fost extinsă incluzând tumori care produceau hidronefroza, chiar fără semne clinice ale invaziei peretelui pelvic, și urografia a fost adăugată seriei de investigații folosite pentru a determina stadiul maladiei, conform regulilor stadializărilor clinice.

Regulile de stadializare clinică FIGO interzic utilizarea chirurgiei abdominale sau a datelor radiologice, cum ar fi limfangiografia, tomografia computerizată (TC), imagistica prin rezonanță magnetică (MRI). Totuși, unii clinicieni au utilizat astfel de informații, alternând clasificarea tumorilor pacientelor lor. Astfel, au fost utilizate rezultatele limfangiografiei sau CT pentru clasificarea maladiei pacientelor cu invadarea ganglionilor para-aortici ca stadiul IV B. Aceasta reprezintă o violare clară a regulilor impuse de FIGO pentru stadializarea clinică, rezultând modificări de stadii care îmbunătățesc eronat rezultatele stadiilor maladiei, plasând tumori potențial curabile în stadiul IV B și îndepărtându-le pe cele mai puțin curabile din stadiile precoce. Conform sistemului de stadializare, pacientele cu metastaze ganglionare para-aortice pot fi clasificate doar în stadiul IV B, dacă maladia abdominală este palpabilă.

O altă eroare obișnuită este folosirea concluziilor radiografice pentru clasificarea pacientelor cu prinderea ganglionilor pelvici, ca având stadiul de boală III B. Utilizarea concluziilor CT sau MRI care sugerează invadarea vezicii sau a parametrelor va determina o supradializare pentru II B, IIIB și IV A. Ignorarea regulilor FIGO de clasificare a tumorilor în stadiile II B și III B poate fi o altă sursă de modificare a stadiului. Paciente cu cancer cervical avansat local, în mod frecvent asociată și o afecțiune inflamatorie pelvică acută sau cronică, care provoacă îngroșarea, fibroza sau scurtarea parametrelor. În această situație, exagerarea interpretării invadării parametriale este o cauză obișnuită de modificare a stadializării. Burghardt și colab. (24) nu au reușit să descopere dovezi microscopice ale invadării parametriale la 70% din pacientele al căror cancer a fost stadializat ca II B. FIGO sublinează că tumorile ar trebui clasificate ca stadii III, dacă parametrul este nodular, până la peretele pelvin sau chiar dacă masa tumorală centrală se întinde până la peretele pelvic. Toate versiunile de stadializare clinică recomandă includerea unui cancer într-un stadiu inferior, în condițiile unor dubii asupra extensiei tumorii. Doar pacientele la care examinarea pelvică prezintă dovezi fără echivoc ale invaziei parametriale sau a fixării la peretele pelvin, trebuie incluse în stadiul II B și, respectiv, III B.

Studii recente propun o seamă de modificări în stadializarea FIGO, menite să o îmbunătățească. Cea mai simplă cale ar fi includerea unui volum mai mare de informații despre mărimea tumorală. O altă îmbunătățire ar consta în obținerea de date suplimentare, referitoare la invadarea ganglionilor limfatici, dificil de introdus în sistemul de stadializare, întrucât la evaluarea metastazelor regionale sunt utilizate prea multe modalități de investigare cu sensibilități diferite.

Până când aceste îmbunătățiri vor fi realizate, cea mai simplă cale de optimizare a clasificării carcinomului colului uterin, este folosirea strictă a sistemului de stadializare curentă, urmând regulile enumerate în manualul FIGO și înregistrând date ca extinderea, mărimea creșterii tumorii, cât și descrierea precisă a examinării pelvisului.

Deși sistemul de stadializare clinică a fost utilizat pentru clasificarea majorității cazurilor clinice, totuși, trebuie luate în considerare și alte două sisteme de stadializare.

7.2. Sistemul de stadializare M.D. Anderson

A fost conceput și utilizat la începutul anilor '50 incluzând evaluări ale volumului tumoral. În acest sistem, leziunile endocervicale "*bulky*", cu diametru mai mare sau egal cu 6 cm, sunt incluse în stadiul special II B ("*II B barrel*"), chiar în situația în care leziunea pare limitată la col și vaginul superior. Deși mărimea tumorii este puternic corelată cu supraviețuirea, într-un studiu recent, care a cuprins cercetări efectuate la M. D. Anderson Cancer Center legate de stadiile FIGO I, II A și II B pentru leziunile endocervicale (toate considerate stadiul M. D. Anderson II B) nu a fost găsită nici o legătură între stadiul FIGO și rezultatele supraviețuirii (4). Sistemul M.D. Anderson reflectă importanța volumului tumoral prin diferențierea leziunilor stadiului II B, care invadează parametrul medial sau lateral și prin separarea leziunilor stadiului III B în leziuni ce invadează unul sau ambii pereți pelvini. Mai puțin de 5% din cancerele colului uterin stadiul III M.D.Anderson pot intra în categoria stadiului FIGO III A. Literatura de specialitate prezintă diferențe mici între ratele de supraviețuire ale pacienților cu stadiile FIGO III A și III B (68). Deși mai multe centre din Europa utilizează un sistem de stadializare similar cu sistemul M.D.Anderson, acesta nu a fost încă în întregime acceptat.

7.3. Sistemul de stadializare propus de "American Joint Committee on Cancer"

Este un sistem de stadializare patologică TNM care se referă, în primul rând, la clasificarea pacienților tratați chirurgical. Acest sistem nu poate fi utilizat într-un mod eficient, fără deplina evaluare chirurgicală a maladiei primare și regionale și, deci, nu poate fi utilizat pentru clasificarea unor pacienți tratați, inițial, prin radioterapie. Sistemul este ocazional folosit pentru clasificarea pacienților tratați chirurgical, dar poate conduce la confuzie datorită dificultății de transpunere în sistemul FIGO, excluzând astfel posibilitatea de comparare a rezultatelor studiilor referitoare la carcinomul colului uterin.

7.4. Sistemul de stadializare TNM aparținând UICC

Una din primele clasificări TNM, a fost elaborată de P.Dennox, între anii 1943-1952.

În 1979, a fost adoptat sistemul TNM de către UICC (*Uniunea Internațională Contra Cancerului*).

Clasificarea TNM a suferit modificări acceptate în 1987 de către Comitetul TNM al UICC. Astfel, tumorile următoarelor organe au fost clasificate:

- cap și gât: glande salivare și sinus maxilar;
- tract gastro-intestinal: ficat, vezică urinară, canale biliare extrahepatice, ampula lui Vater, pancreas;
- tumori urologice: pelvis renal și ureter, uretra;
- oase;
- creier.

În ediția a IV-a, clasificarea TNM a tumorilor ginecologice coincide cu clasificarea *Federației Internaționale de Obstetrică și Ginecologie*.

TNM este un sistem dual care include o clasificare clinică (preterapeutică) și una patologică (histopatologică postchirurgicală). Este absolut necesară diferențierea

lor, întrucât se bazează pe metode diferite de examinare care au roluri diferite. Clasificarea clinică este notată cu cTNM, cea patologică cu pTNM.

În suplimentul TNM 1993 editat de UICC sunt aduse completări regulei nr.2 a sistemului TNM. Acestea constau în descrierea a două clasificări pentru fiecare localizare:

a. clasificarea clinică (clasificarea clinică preterapeutică), notată cu TNM (sau cTNM), se bazează pe rezultatele obținute înaintea tratamentului, în urma examinării fizice, imagistice, endoscopice, bioptice, explorării chirurgicale și a altor realizări relevante;

b. clasificarea patologică (clasificarea histopatologică postchirurgicală, notată pTNM), se bazează pe rezultatele obținute înaintea tratamentului, suplimentate sau modificate de alte rezultate obținute din examinarea chirurgicală și patologică. Evaluarea patologică a tumorii primare (pT) presupune rezecția tumorii primare sau o biopsie adecvată, pentru evaluarea celei mai înalte categorii pT. Evaluarea patologică a ganglionilor limfatici regionali (pN) presupune îndepărtarea ganglionilor adecvați, pentru validarea absenței metastazelor limfatice, ganglionare regionale (pN) și pentru evaluarea categoriei celei mai înalte pN. Evaluarea patologică a metastazelor la distanță (pM) presupune examinare microscopică.

7.5. Reguli de clasificare

Clasificarea se aplică numai pentru carcinoame. Este necesară confirmarea histologică a malignității.

Pentru o clasificare corectă conform recomandărilor UICC sunt necesare următoarele mijloace de investigații:

1. Examenul clinic genital se face prin tușeu bimanual, sub anestezie, de către 3 specialiști.

2. Se recomandă examen citologic cu puncție aspirativă, atunci când ganglionii regionali sunt palpabili.

3. Fiecare caz de cancer trebuie verificat histopatologic, iar cazurile fără examen histopatologic vor fi raportate separat.

4. Pentru aprecierea diferitelor categorii TNM sunt necesare următoarele investigații:

– pentru T - examen clinic genital: cistoscopie, examen imagistic, inclusiv urografie;

– pentru N - examen clinic: examene imagistice, inclusiv urografie și limfografie;

– pentru M - examen clinic: examen imagistic;

Dacă condițiile de examinare nu au fost întrunite, se folosesc simbolurile T_x, N_x, M_x (nu s-au efectuat examenele minime necesare pentru stabilirea metastazelor la distanță).

În vederea stabilirii extensiei maladiei pentru stadializare, sunt recomandate următoarele investigații (34) :

a. opționale: cistoscopie, rectoscopie, urografie intravenoasă, tomografie computerizată abdomino-pelvină sau MRI pelvin;

b. obligatorii : radiografia pulmonară.

CT sau MRI au următoarele indicații:

- a. tumoră primară mai mare de 3cm;
- b. creștere exofitică sau infiltrativă;
- c. evaluarea invaziei paracervicale, rectale, vezicale și a peretelui pelvin;
- d. masa pelvică concomitentă;
- e. pacientă însărcinată (MRI);
- f. plan de tratament radiologic.

Imagistica prin rezonanță magnetică depinde, în mod esențial, de cartografierea densității protonice. Aceasta se bazează pe faptul că anumiți nuclei atomici, când sunt plasați într-un câmp magnetic puternic și apoi stimulați de radio-unde cu frecvențe speciale, vor emite energii în forma radio-undelor, care pot fi identificate și măsurate. Protonii-hidrogen sunt folositori, întrucât emit un semnal înalt, prezența lor fiind numeroasă în țesuturile biologice. Utilizarea radio-undelor pulsatorii aplicate asupra protonilor va produce rezonanță magnetică, atunci când frecvența lor coincide cu frecvența precizională a protonilor. Imaginile sunt create prin cartografierea unei serii de răspunsuri, bazate pe timpul luat de întoarcere de la starea excitată la starea de repaus.

Cele două aspecte reprezentate de diferențierea tisulară și de rezoluție sunt o constatare clară a invaziei tumorii în țesuturile parametricale. Deosebirea între tumorile stadiilor IIa și IIb poate fi făcută cu o precizie mai mare prin RMI, decât în cazul CAT. Intensitatea semnalului pentru carcinomul scuamos este intermediară pentru aceste secvențe.

Diagnosticul invaziei limfatice poate fi, ca și în tomografia computerizată, destul de problematic. Banda de intensitate scăzută apare în interiorul colului, ușurând identificarea lui. Distorsionarea lui, dată de întinderea tumorală, este un semn important. Se poate demonstra avansarea bolii prin invazia pereților laterali ai pelvisului, cât și a vezicii și rectului. Uneori, este posibilă demonstrarea prezenței invaziei ganglionilor limfatici (de obicei, în cazul unor leziuni avansate).

Diferențierea între fibroza de iradiere și recidiva tumorală este foarte importantă și constituie problema majoră pentru CAT. MRI poate diferenția invazia tumorală de fibroză. Într-un studiu inițial, MRI a fost prezentată ca având o precizie de 65% în detectarea recidivei tumorale, cu rezultate fals negative, apărând în situația în care diametrul invaziei era sub 1 cm.

De la introducerea CAT, în 1970, mai mulți autori au recomandat utilizarea sa în cazul cancerului colului uterin. Într-un studiu retrospectiv, Langer a considerat ușor de recunoscut infiltrarea parametrelor, deși au apărut probleme cu utilizarea CAT la controalele post-terapeutice ale cancerului colului uterin, din necesitatea diferențierii fibrozei de recidiva tumorală. Walsh și Golperud (151) au realizat un studiu prospectiv, găsind și ei o corelație cu stadiul chirurgical în 65% de cazuri, concluzionând că Tomografia Computerizată Axială (CAT) nu a fost suficient de precisă în diferențierea leziunilor Ib și IIb, aceasta ducând la alterarea deciziilor terapeutice.

În cadrul unor serii de studii prospective, al căror obiect a fost tumorile primare și recidivele, Engelshoven a tras concluzia că Tomografia Computerizată Axială (CAT) nu poate fi recomandată ca o modalitate de stadializare de rutină în cazul pacienților cu cancer al colului, dar ar putea fi examinarea preferată în cazul pacienților suspectate de recidivă (34).

În carcinomul colului, viteza ultrasunetelor în țesutul malign nu pare a fi suficient de diferită, în multe cazuri, de viteza ultrasunetelor în țesutul fibromuscular înconjurător, pentru a permite o definire clară a marginilor tumorale care se dezvoltă. Marginile unui carcinom ulcerat limitat la col nu sunt, prin urmare, totdeauna clar prezentate și nu este posibilă diferențierea sigură în parametru între infiltrația inflamatorie și carcinomatoasă. În cazurile în care tumora se întinde la col sau îl depășește, invadând vezica, se poate observa mai clar distorsionarea anatomiei normale.

Cancerul colului uterin este stadializat, în mod obișnuit, prin mijloace clinice, în ciuda lipsurilor cunoscute ale metodei (4). Nelson a fost primul care a sugerat stadializarea chirurgicală de rutină pentru pacientele cu cancer al colului uterin avansat, în vederea stabilirii indicațiilor terapeutice ulterioare. Stadializarea chirurgicală preterapeutică, pentru carcinoamele cervicale, prezintă avantajele identificării localizărilor extrapelvine ale metastazelor, îndepărtării anexelor inflamate sau a mioamelor, care pot interfera cu radioterapia.

Un studiu efectuat la Universitatea din Miami a confirmat o inacuratețe de 38% în stadializarea clinică a unui lot de 282 paciente, la care s-a efectuat stadializarea chirurgicală preterapeutică.

Una din criticile majore aduse stadializării chirurgicale preterapeutice a fost incidența ridicată a complicațiilor intestinale majore remarcate de unele studii (81). Alte studii mai recente au remarcat posibilitatea de reducere a acestor complicații prin limitarea dozajului iradierii ganglionilor para-aortici la 5000 cGy și folosirea limfadenectomiei periaortice retroperitoneale (11). Astfel, la Universitatea din Miami, seriile de bolnavi la care doza la nivelul ganglionilor lomboaortici a fost limitată la 4500 cGy, au avut o incidență a toxicității gastro-intestinale majore de doar 6% (4). Pacientele cu ganglioni para-aortici pozitivi și cu maladie pelvică puțin extinsă pot beneficia, în cea mai mare măsură, de stadializarea preterapeutică chirurgicală și de iradierea extinsă la nivelul ganglionilor lomboaortici. În concluzie, stadializarea chirurgicală preterapeutică de rutină nu a arătat un avantaj clar pentru majoritatea pacienților; totuși, unele paciente pot beneficia de stadializarea chirurgicală preterapeutică, în vederea definirii extensiei maladiei și a aprecierii răspunsului la noile modalități terapeutice.

În ultima vreme, s-au obținut progrese în chirurgia endoscopică, care și-a găsit aplicații pentru laparoscopia pelvică cu sau fără limfadenectomie para-aortică (56). Din punct de vedere teoretic, tehnologia sintezelor fibrelor optice și monitorizarea video permit chirurgului obținerea unei mărimi panoramice a câmpului vizual, în comparație cu disecțiile tradiționale ale ganglionilor. Trei centre științifice au relatat experiența lor în stadializarea laparoscopică a cancerului colului. Mai recent, Querlen și colab. au analizat un lot de 39 de paciente cu limfadenectomie pelvică

transperitoneală laparoscopică, obținând sensibilitatea și specificitatea de 100%. Durata medie a procedurii a fost de 90 de minute, cu o medie de 8,7 ganglioni pelvici îndepărtați (3-22 ganglioni), fără a fi remarcate morbidități acute. Deși datele sunt încurajatoare, este destul de greu de stabilit modul în care ginecologii oncologi pot folosi tehnica în afara centrelor universitare.

Există, în continuare, controverse asupra utilizării stadializării chirurgicale în cancerul colului uterin local avansat. Limfadenectomia extraperitoneală selectivă para-aortică, cu sau fără limfadenectomie, continuă să rămână modalitatea de bază pentru determinarea statusului ganglionilor limfatici. Totuși, această modalitate nu pare a avea un impact terapeutic asupra supraviețuirii, atâta vreme cât numărul pacienților luați în studiu este limitat. Procedura rămâne importantă în aria investigațiilor care permit cunoașterea discriminanților prognostici, invazia ganglionilor limfatici lomboaortici fiind cel mai important factor de prognostic în mai multe studii (108).

În funcție de localizarea anatomică se descrie:

- Endocol (cod 180,0).
- Exocol (cod 180,1) (fig .7.1)

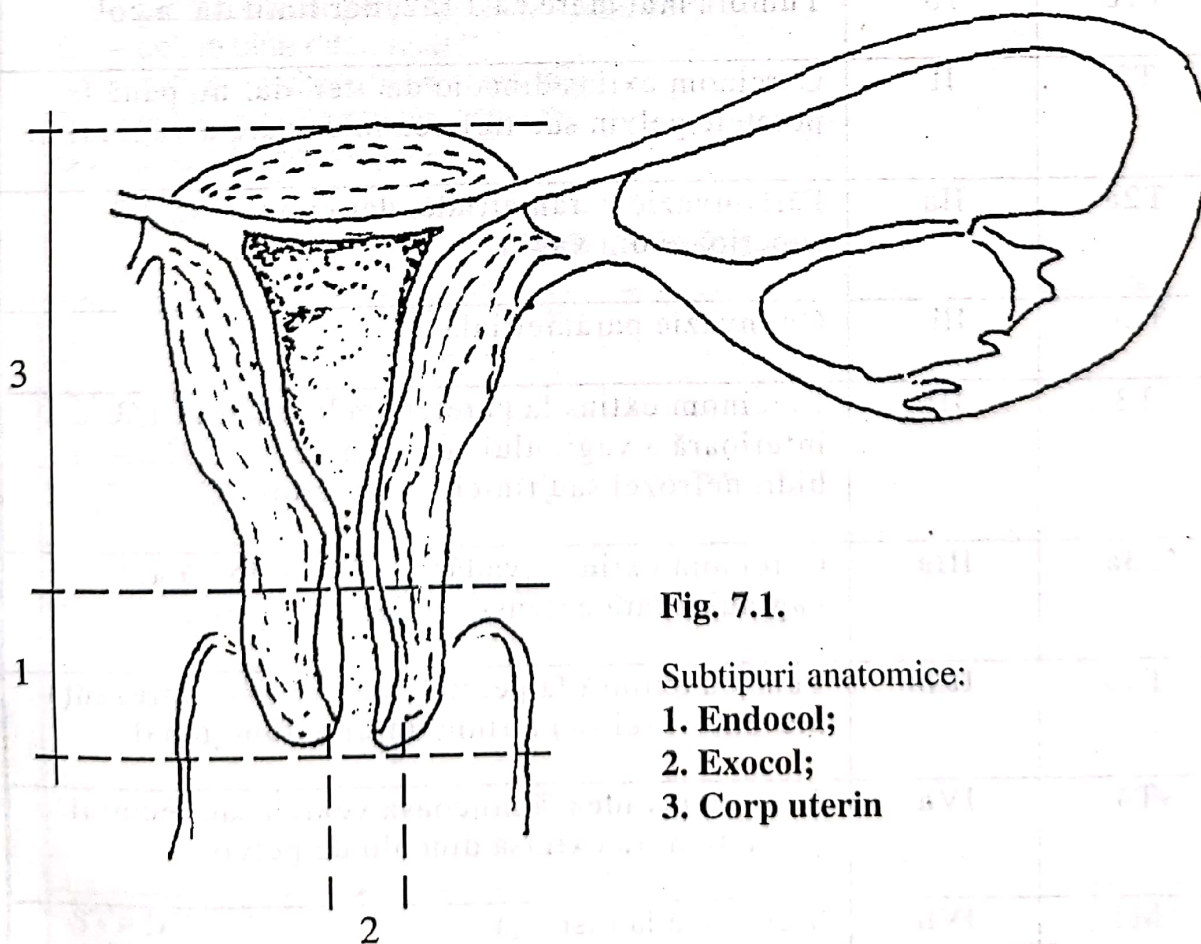


Fig. 7.1.

Subtipuri anatomice:

1. Endocol;
2. Exocol;
3. Corp uterin

Tabel 7.2. Clasificarea clinică preterapeutică TNM (fig. 7.3. A, B, C)
(*T* = tumoră primară)

TNM categori	FIGO stadii	Descriere
Tx		Tumoră primară care nu poate fi evaluată
To		Fără evidențierea tumorii primare
Tis	0	Carcinom in situ
T1		Carcinom limitat la colul uterin
T1a	Ia	Carcinom micro invaziv diagnosticat numai prin microscopie
T1a1	1a1	Invazie stromală minimă evidențiable microscopic
T1a2	1a2	Tumoră ce invadează 5mm sau mai puțin în adâncime începând de la baza epitelului și 7mm sau mai puțin în întindere pe orizontală.
T1b	1b	Tumora mai mare ca T1a2, dar limitată la col
T2	II	Carcinom extins dincolo de uter, dar nu până la peretele pelvin sau treimea inferioară a vaginului.
T2a	Ila	Fără invazie parametrială, dar cu invazia 2/3 superioare din vagin.
T2b	Iib	Cu invazie parametrială
T3	III	Carcinom extins la peretele pelvic și/sau 1/3 inferioară a vaginului și /sau prezența hidronefrozei sau rinichi nefuncțional
T3a	IIIa	Carcinom extins invadând 1/3 inferioară a vaginului fără extensie la peretele pelvic
T3b	IIIb	Tumora extinsă la peretele pelvic și/sau prezența hidronefrozei sau a rinichiului nefuncțional
T4	IVa	Tumora invadează mucoasa vezicii sau rectului și/sau tumora extinsă dincolo de pelvis
M1	IVb	Metastază la distanță

N – ganglioni limfatici;
 Nx – ganglionii nu au putut fi evaluați;
 No – fără metastaze ganglionare la distanță;
 N1 – cu metastaze în ganglionii regionali.

Ganglionii limfatici regionali (fig. 7.3.) sunt:

1. ganglionii paracervicali
2. ganglionii parametriali
3. ganglionii hipogastrici (obturatori), ganglionii iliaci-interni)
4. ganglionii iliaci-externi
5. ganglionii iliaci-comuni
6. ganglionii presacrați.

M – metastaze la distanță;
 Mx – prezența metastazelor nu poate fi precizată;
 Mo – fără metastaze la distanță;
 M1 – cu metastaze la distanță.

Categoriile M1 și pM1 pot fi subdivizate după notația următoare:

PUL – pulmonare; MAR – măduvă osoasă;
 OSS – osoase; PLE – pleurale;
 HEP – hepatice; PER – peritoneale;
 BRA – cerebrale; SKI – cutanate;
 LYM – ganglionare; OTH – alte metastaze;

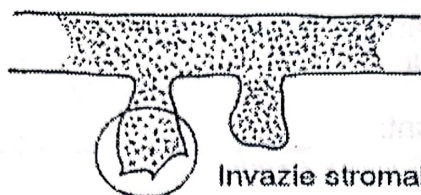
G – *grading*-ul histopatologic;
 Gx – gradul diferențierii nu poate fi precizat;
 G1 – celule bine diferențiate;
 G2 – celule cu diferențiere modelată;
 G3 – celule cu diferențiere scăzută;
 G4 – celule nediferențiate.

Clasificarea stadială

STADIUL 0	Tis	No	Mo
STADIUL IA	T1a	No	Mo
STADIUL IB	T1b	No	Mo
STADIUL IIA	T2a	No	Mo
STADIUL IIB	T2b	No	Mo
STADIUL IIIA	T3a	No	Mo
STADIUL IIIB	T1	N1	Mo
	T2	N1	Mo
	T3a	N1	Mo
	T3b	orice N	Mo
STADIUL IV A	T4	orice N	Mo
STADIUL IV B	orice T	orice N	M1

TNM:T1a1
FIGO:IA1

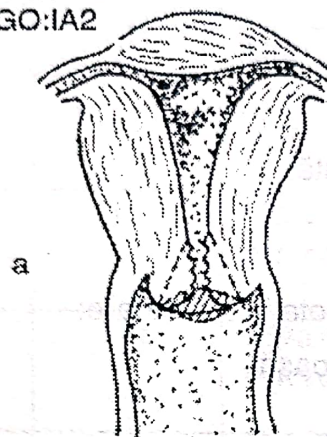
pT1a1



Invazie stromală minimă

TNM:T1a2
FIGO:IA2

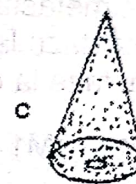
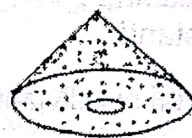
pT1a2



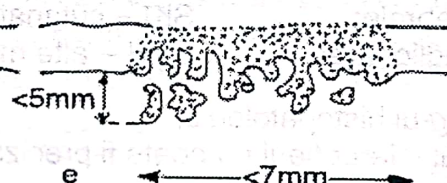
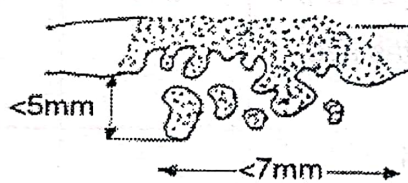
diagnosticat doar histopatologic

a

b

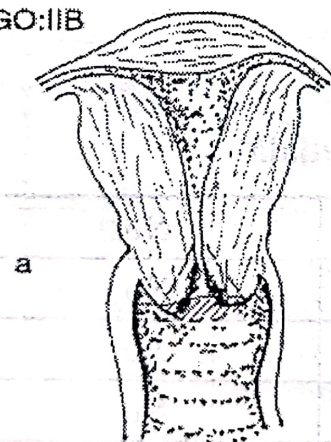


c



TNM:T1b
FIGO:IIB

pT1b



b



c



<7mm

e

>7mm

Fig. 7.3.

A.

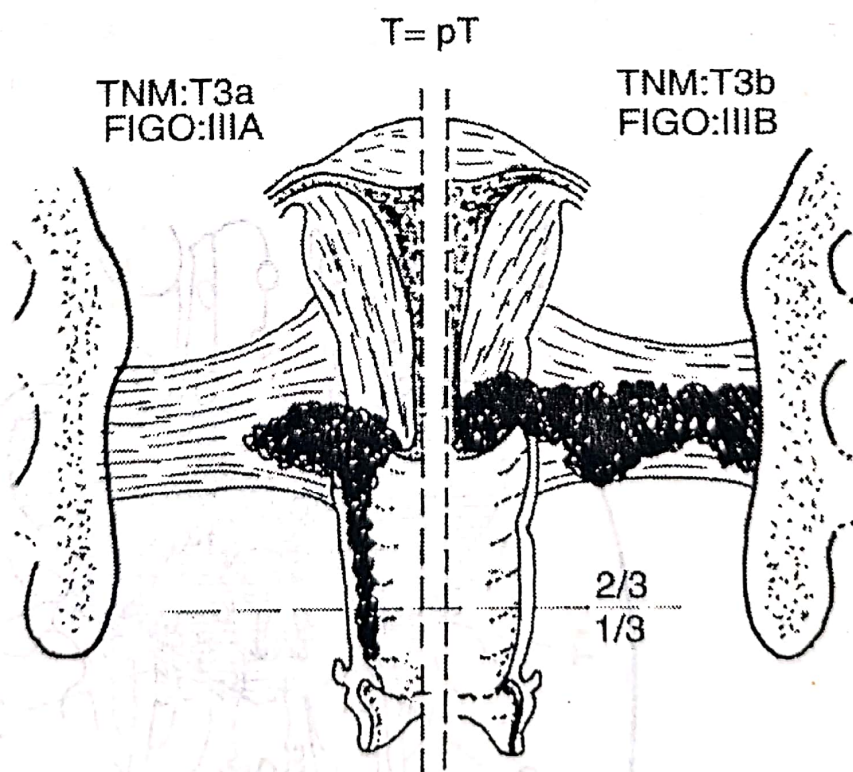
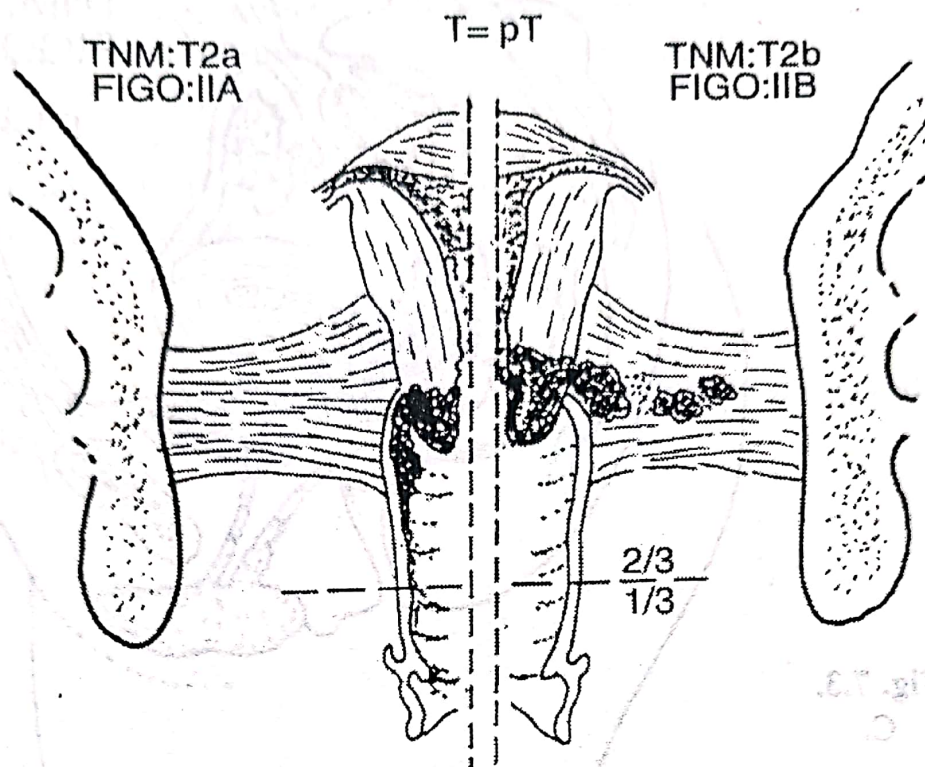


Fig. 7.3.
B.

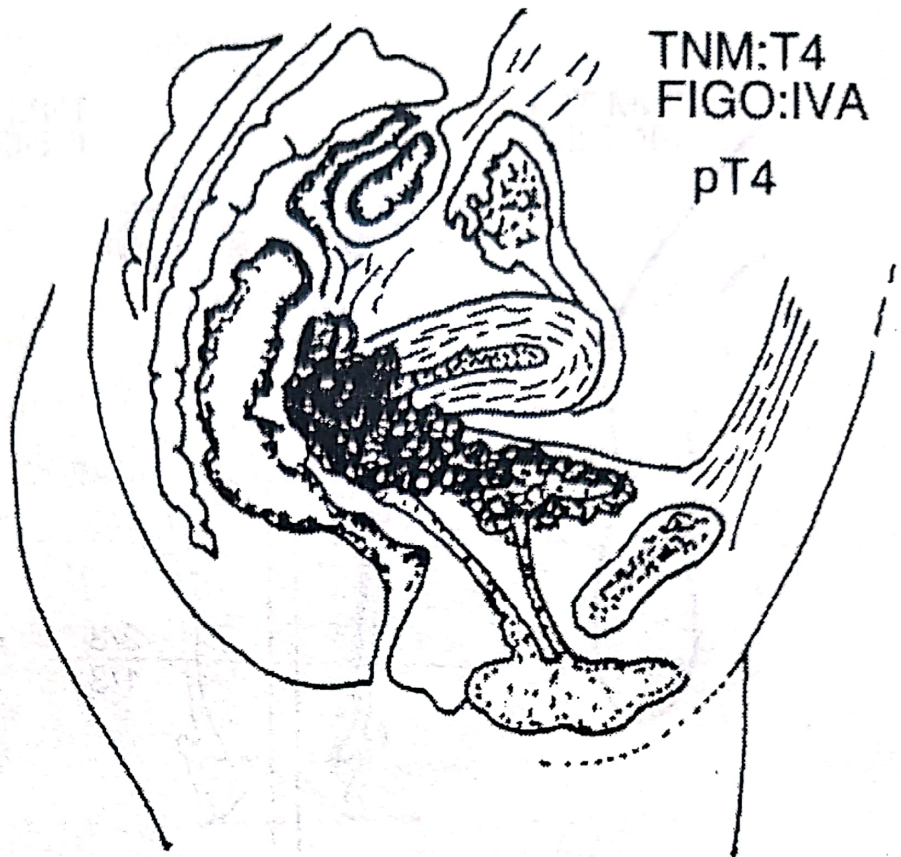


Fig. 7.3.
C.

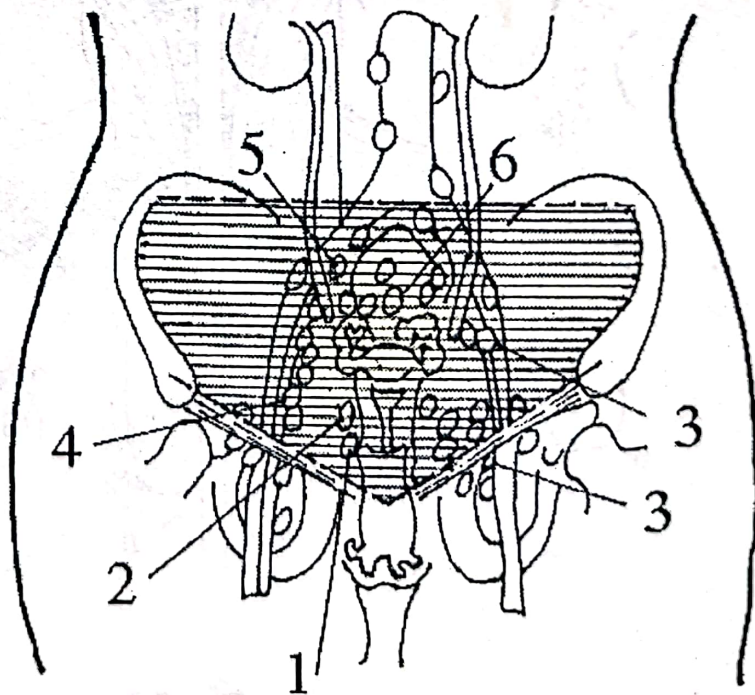


Fig. 7.4.

Clasificarea R

Absența sau prezența tumorii reziduale după tratament poate fi notată cu simbolul R. Notația se aplică tuturor tumorilor ginecologice și este:

Rx – prezența tumorii reziduale nu poate fi precizată;

Ro – fără tumoră reziduală;

R1 – tumoră reziduală microscopică;

R2 – tumoră reziduală macroscopică.

Concluzii

Clasificarea stadială are un caracter relativ, existând un procent de eroare în aprecierea clinică a extinderii procesului canceros.

Cap. 8. Elemente de radiobiologie

Obiectivul principal al acestui capitol este prezentarea efectelor biologice ale radiațiilor ionizate, cu valoare deosebită în radioterapia oncologică. Studiile experimentale și teoretice efectuate contribuie la dezvoltarea radioterapiei, prin cele trei aspecte principale:

1. **Științific** - stabilește bazele conceptuale ale radioterapiei identificând mecanismele și procesele răspunsului tumorilor și țesăturilor normale la iradiere și care ajută la explicarea fenomenelor observate (cunoștințe despre hipoxie, reoxigenare, repopularea celulelor tumorale, mecanismele reparării leziunilor ADN-ului).

2. **Strategia terapeutică** - dezvoltarea unor noi modalități specifice în radioterapie, cum ar fi sensibilizarea celulelor hipoxice, radioterapia cu "high LET", radioterapia accelerată, hiperfracționarea.

3. **Stabilirea protocolelor terapeutice** - pe baza informațiilor obținute prin cercetarea radiobiologică se pot alege modalitățile terapeutice cele mai adecvate pentru radioterapia clinică. Prin urmare, sunt stabilite formule de conversie pentru modificări în fracționare sau debit, sau relații despre utilizarea radiosensibilizatorilor chimici la începutul sau sfârșitul perioadei de iradiere. De asemenea, aceste cunoștințe radiobiologice pot fi utilizate pentru stabilirea celui mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte (radioterapia individualizată) (127).

Efectele celulare letale ale radiațiilor ionizate sunt rezultatul unui lanț lung de evenimente, inițiate prin ionizările și excitările moleculare produse de particulele încărcate care traversează un mediu. Structurile critice din sistemele biologice sunt ADN și membrana celulară; lezarea lor afectează capacitatea de proliferare și vitalitatea celulei (58). Etapele fizice, fizico-chimice și biochimice ale iradierii au un rol determinant pentru efectele biologice.

Întrucât celulele mamifere pot fi considerate soluții diluate apoase, există două mecanisme posibile de interacțiune cu moleculele biologice importante: efectul direct al iradierii pe molecula-țintă de ADN și efectul indirect realizat prin produși de iradiere intermediari. Pentru majoritatea evenimentelor, molecula-țintă este ADN-ul. Ținta critică poate fi afectată direct de radiația ionizantă care produce o schimbare în structura moleculei, importantă din punct de vedere biologic. Acest efect direct este comun pentru radiația cu transfer linear de energie înalt (LET). Alternativ, fotonul poate interacționa cu apa moleculară predominantă în aceste soluții diluate, pentru a produce radicali liberi.

Toate aceste etape de iradiere au o viață relativ scurtă. Radiațiile ionizate pot interacționa cu un material biologic producând distrugerii importante sau pot reacționa fără distrugerii (prejudicii) și revin la starea inițială. Probabilitatea de interacțiune sau revenire poate fi modificată de reacția cu O_2 molecular, care favorizează prelungirea vieții unor produși reactivi, reduc perioada de viață a radicalilor liberi prin reacții cu produșii sulfhidrici, devenind astfel substanțe inactive.

Efectele biologice ale iradierii sunt legate de:

1. **Distribuția la scară microscopică a energiei absorbite în relație directă cu:** probabilitatea morții celulare; forma curbei de supraviețuire; particularitățile radiobiologice ale diferitelor tipuri de radiații ionizate.

2. **Prezența sau absența radiosensibilizatorilor și radioreceptorilor**, care își exercită acțiunea în etapele fizico-chimice ale iradierii.

3. **Atingerea ADN-ului și cromozomilor**, care sunt cauzele principale ale morții celulare. Repararea lor parțială depinde de fracționare și de debitul dozei.

Dimpotrivă, nerepararea leziunilor neletale poate antrena cancerizarea celulelor.

8.1. Supraviețuirea celulelor.

Moartea celulei după iradiere.

Iradieră poate fi urmată, câteva ore mai târziu, de moartea celulei și dispariția sa. Acest eveniment - moarte imediată - nu se produce, în general, decât în cazul dozelor extrem de ridicate, superioare dozelor utilizate în mod curent în radioterapie.

O celulă care este lezată prin iradiere își pierde integritatea reproductivă (se poate divide o dată sau de mai multe ori, după care își pierde capacitatea reproductivă). Aceasta reprezintă o consecință importantă a iradierii și înseamnă că o celulă iradiată nu va apare lezată până la prima diviziune. În timpul reproducerii, celula poate urma mai multe căi:

- poate muri în timpul încercării de diviziune;
- poate produce forme neobișnuite, ca rezultat al încercărilor aberante ale diviziunii;
- poate rămâne așa cum este, incapabile de diviziune, dar, fiziologic, funcțională pentru o lungă perioadă de timp. Astfel de celule funcționale, dar sterile, nu vor apare ca diferite de celulele fertile;
- se poate divide producând una sau mai multe generații de celule fiice, înainte ca unele celule sau chiar toate să devină sterile. În coloniile în care apar celule viabile din punct de vedere reproductiv, acestea se vor dezvolta din nou;
- celula nu va suferi nici o alterare a procesului de diviziune sau va suferi alterări minore.

În mod obișnuit, o anumită întârziere în diviziune se poate produce chiar și la celulele care nu sunt lezate letal. Se poate defini astfel, moartea întârziată a celulelor iradiată prin pierderea capacității de multiplicare cvasinedefinită.

Moartea întârziată are mai multe consecințe clinice (79):

- viteza de regresie a unei tumori după iradiere reprezintă durata necesară pentru atingerea morții efective a descendenților celulari. Ea este, în mod esențial, legată de activitatea mitotică a tumorii;
- pentru țesuturile sănătoase, faptul că dispariția celulară este întârziată prin moarte tardivă evită o depleție celulară bruscă, iar multiplicarea celulelor supraviețuitoare va atenua amplitudinea depleției. Celulele înalt diferențiate, care nu se divid, nu pot prezenta moartea tardivă, ceea ce explică, de exemplu, radiorezistența clinică a hipofizei adulte.

Celulele diferențiate, cu durată de viață limitată (granulocite, keratocite), mor la termenul normal al existenței lor și dispar din organism dacă precursorii lor, distruși prin iradiere, nu pot asigura reînnoirea lor. Celulele a căror reînnoire este

nulă, cum sunt neuronii, sunt insensibile la iradiere, dar pot fi indirect distruse odată cu distrugerea celulelor conjunctive și vasculare din structura lor, indispensabile funcționării și existenței lor.

După iradiere, fracția de celule este condamnată la moarte întârziată. Se consideră supraviețuitoare celulele iradiate a căror descendență a depășit net a cincea generație (ceea ce nu exclude prezența anomaliilor cromozomiale compatibile cu supraviețuirea).

Rata de supraviețuire (S) reprezintă proporția de celule care supraviețuiesc. Numărul de celule care supraviețuiesc (X) depinde de efectivul celular inițial (X_0):

$$X = X_0 \cdot S$$

astfel, pentru : $X_0 = 10^{10}$ și $S = 10^{-8}$, avem: $X = X_0 \cdot S = 10^{10} \cdot 10^{-8} = 100$

Relația dintre supraviețuire și doză permite cuantificarea efectului iradierii. Ea poate fi stabilită experimental prin numeroase metode. Supraviețuirea este determinată experimental prin capacitatea de a forma o colonie macroscopică. Cea mai simplă relație poate fi remarcată la bacteriile la care suprastructurarea este o funcție exponențială a dozei.

Importanța acestei relații exponențiale este că, pentru o doză dată, o proporție constantă de celule este distrusă mai degrabă decât un număr constant. Datorită leziunilor letale per celulă de iradiere, care se produc la întâmplare și au, în medie, o leziune letală per celulă, anumite celule vor prezenta o leziune, altele mai multe, iar unele nici una. În aceste condiții, proporția de celule fără leziuni care nu prezintă evenimente letale este e^{-1} sau o fracțiune de supraviețuire de 0,37. Doza necesară pentru reducerea fracțiunii de supraviețuire la 37% pe curba exponențială este cunoscută ca D_0 . Acest termen este legat de panta curbei de supraviețuire exponențială. Astfel, dacă pentru reducerea supraviețuirii la 37% este necesară o doză mai mică, atunci aceste celule sunt mai sensibile la iradiere.

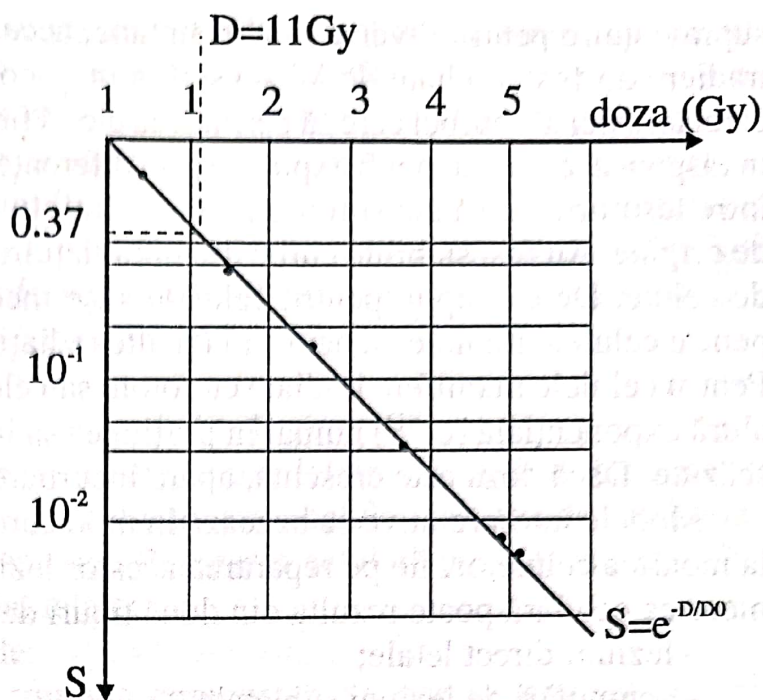
8.2. Curbele de supraviețuire.

Curbele de supraviețuire a majorității celulelor mamifere diferă de cele a celulelor bacteriene, prezintă un “umăr” în regiunea de doză joasă și o relație exponențială la doze înalte. “Umărul” indică o eficiență redusă a celulelor ucigașe Fig. 8.1. indică curbele idealizate pentru descrierea curbelor de supraviețuire. Porțiunea exponențială terminală este descrisă de D_0 , în timp ce regiunea “umărului” inițial poate fi reprezentată de numărul de extrapolare n sau de q = doză prag (unde n este numărul ordonatei găsite când porțiunea exponențială este extrapolată la D_0 , în timp ce doză prag D_q este doză la care porțiunea dreaptă a curbei de supraviețuire extrapolată înapoi intersectează linia unde fracțiunea de supraviețuire este unitară). Cunoscând doi dintre termeni, al treilea poate fi calculat. Curba de supraviețuire este descrisă de relația:

$$\log e^n = D_q / D_0$$

Fig. 8.1.
Curbe de supraviețuire

A. Curba de supraviețuire
celulară

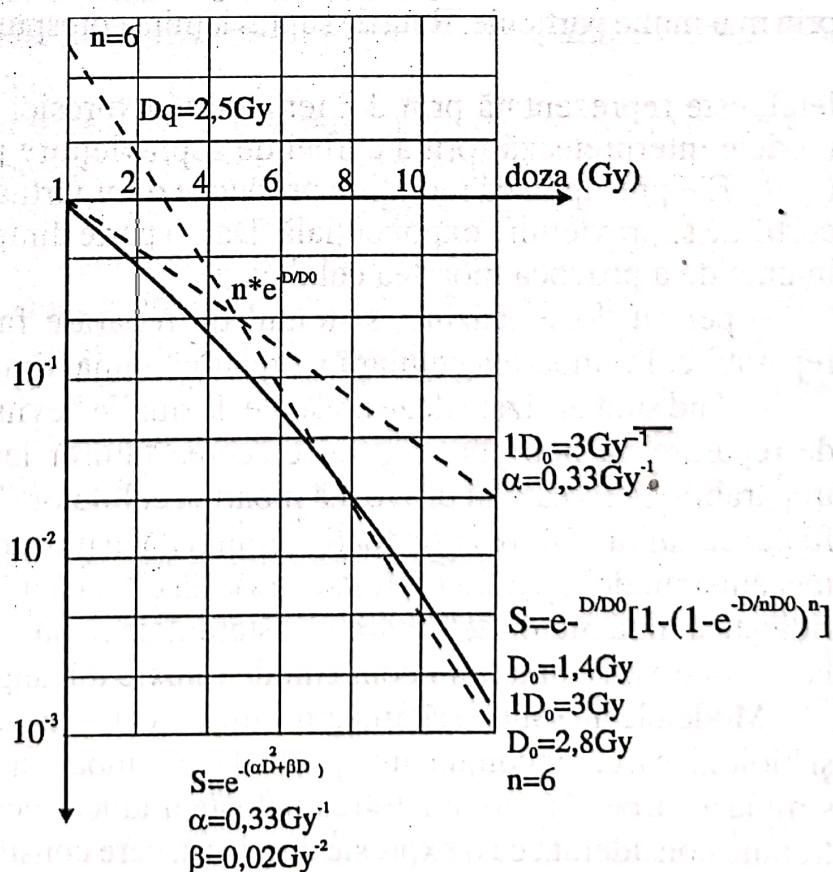


Această curbă este mai bine descrisă de un model quadratic liniar cu formula:

$$S = e^{-(D/D_0)}, S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

Curbele de supraviețuire au fost determinate pentru o varietate de celule benigne sau celule mamifere neoplazice în cultură. Nu există caracteristici generale ale celulelor tumorii care să le diferențieze de celulele normale din cultură. Curbele de

B. Curba de supraviețuire
cu umăr



supraviețuire pentru diverse tumori umane, acceptate a fi sensibile și rezistente la iradiere au fost studiate de Weichserboum și colab. care nu au reușit să prezinte caracteristici ale curbei care să permită ca ele să fie separate. Prin urmare, diferențele în răspunsul clinic nu pot fi explicate prin diferențe simple în curbele de supraviețuire între țesuturile normale și tumori. În general, tumorile seamănă cu țesutul normal de origine. Au fost stabilite curbe de supraviețuire exponențiale pentru câteva tipuri de celule. De exemplu, pentru celulele sușe medulare, pentru celulele în mitoză, pentru celulele iradiate cu neutroni (și alte radiații cu o mare densitate de ionizare). Pentru celulele mamifere iradiate cu fotoni sau electroni, curba de supraviețuire are alură exponențială ($e^{-\alpha D}$) numai în porțiunea sa inițială, care corespunde unei doze scăzute. Dacă doza este crescută, apare încurbarea numită “umăr”.

Modele interpretative se bazează în mod curent fie pe natura leziunilor ducând la moartea celulelor, fie pe repararea acestor leziuni. În modelele cele mai curențe moartea celulară poate rezulta din două tipuri de evenimente:

- leziuni direct letale;
- acumulări de leziuni subletale.

Leziunea direct letală este un fenomen total sau de loc produs aleator în timpul trecerii unei particule ionizate: celula este ucisă sau rămâne intactă. Acest tip de eveniment letal conduce la o relație exponențială între rata de supraviețuire și doză:

$$S = e^{-D/D} \text{ sau } e^{-\alpha D}$$

Radiațiile ionizate pot produce, prin urmare, leziuni subletale, individual nemortale, dar care prin acumulări pot duce la moartea celulei.

Evenimentele letale rezultă din conjuncția mai multor leziuni subletale produse prin mai multe particule. Rata de supraviețuire corespunzând la acest tip de eveniment

letal, este reprezentată prin doi termeni ai expresiei linear quadratice ($e^{-\beta D^2}$). Alte modele interpretează forma curbei de supraviețuire prin mecanismele de reparare (119). Ele presupun că radiațiile produc leziuni virtual letale, care vor conduce la o curbă de supraviețuire exponențială. Dar, o parte dintre aceste leziuni pot fi reparate înainte de a provoca moartea celulei:

– pentru doze scăzute, sistemul de reparare face să dispară toate leziunile reparabile, iar moartea celulară va rezulta numai din leziunile inițial ireparabile.

– când sunt utilizate doze crescute, leziunile devin foarte numeroase și sistemele de reparare nu mai pot asigura refacerea tuturor leziunilor reparabile. Leziunile ireparabile se fixează și provoacă moartea celulelor (79). Acest model este bazat pe faptul că supraviețuirea este foarte diminuată în prezența substanțelor care blochează mecanismul de reparare (cofeina Ara). Ea explică de asemenea, radiosensibilitatea ridicată a mutantelor deficitare în sistemul de reparare care se observă la bacterii și la om în diverse afecțiuni congenitale (ataxie teleangiectazie).

Modelele nu sunt decât imagini simplificate ale mecanismelor fizice, biochimice și biologice a căror conjunctură poate duce la moartea celulei. O expresie matematică simplă a curbei de supraviețuire nu poate traduce această interacțiune complexă; ea trebuie considerată ca o expresie empirică, care constituie un mijloc de calcul comod

și util. Diverse expresii matematice pot reprezenta corect datele numerice experimentale; expresia liniară quadratică este cea mai des folosită datorită simplității ei.

Făcând abstracție de orice ipoteză referitoare la mecanismele în cauză, $\alpha(\text{Gy}^{-1})$ este panta inițială a curbei de supraviețuire, iar $\beta(\text{Gy}^{-2})$ exprimă incurbarea sa. Valorile curente ale lui α se situează între $0,3 \text{ Gy}^{-1}$ (radiosensibilitate scăzută) și $0,6 \text{ Gy}^{-1}$ (radiosensibilitate ridicată); pentru β valorile se situează între $0,02$ și $0,07 \text{ Gy}^{-2}$. Pentru dozele scăzute (net inferioare lui α/β), termenul $e^{-\alpha D}$ este dominant și rata de supraviețuire este guvernată esențial prin coeficientul α .

8.3. Repararea celulară a leziunilor de iradiere

Când celulele sunt iradiate pot apărea leziuni letale sau leziuni care pot fi modificate fără a produce, în mod ireversibil moartea celulei. O astfel de ameliorare a leziunii de iradiere se numește reparare. Repararea celulară poate fi împărțită în :

- a. repararea leziunilor potențial letale;
- b. repararea leziunilor subletale.

Leziunea potențial letală, în anumite circumstanțe, duce la moartea celulei. Dacă în urma iradierii sunt create anumite condiții pentru repararea celulei ce prezintă leziuni potențial letale, aceasta este salvată. În general, condițiile postiradiere care suprimă diviziunea celulei sunt cele mai favorabile pentru repararea leziunilor potențial letale. Cel mai simplu exemplu a fost pus în evidență la bacterii pentru radiațiile ultraviolete și pentru radiațiile X. Un efect similar a fost observat și la celulele mamifere, efect ce persistă câteva generații postiradiere. Această reparare a leziunilor potențial letale a fost foarte bine pusă în evidență în urma studiilor efectuate pe culturi celulare de tumori umane (44). Weichsellbaum și colab. au arătat că sarcomul osteogenic, o tumoră considerată rezistentă la iradiere, are o mare capacitate de reparare a leziunilor potențial letale, în comparație cu tumorile care răspund mai bine la iradiere.

Pentru prima dată, repararea celulară a fost pusă în evidență prin experiențele istorice ale lui Elkind și Sutton în 1960. Rata de supraviețuire la o doză dată este mai ridicată dacă această doză este eliberată în două ședințe, decât dacă este eliberată într-o ședință unică. Dacă celulele supraviețuitoare unei prime doze de iradiere sunt supuse la câteva ore interval unei a doua iradiere cu doze crescute, se va regăsi aceeași curbă de supraviețuire ca și pentru prima iradiere. Acest rezultat se poate interpreta prin repararea în intervalul dintre cele două ședințe a leziunilor subletale, prezente în celulele supraviețuitoare imediat după prima ședință de iradiere.

În modelul care explică forma curbei de supraviețuire prin repararea celulelor, fenomenul Elkind se interpretează prin reconstituirea sistemului de reparare. Restaurarea celulară este rapidă; ea are o alură exponențială. "Perioada" sa (T_r) pare corelată cu cinetica celulară; ea va fi mai scurtă ($0,5 \text{ h}$) pentru țesuturile care se reînnoiesc rapid - măduva osoasă -, față de țesuturile care se reînnoiesc lent ($1,5 \text{ h}$). Timpul necesar pentru a repara totalitatea leziunilor reparabile poate să varieze de la $2-6$ ore, în funcție de celulă (32).

Pentru o iradiere fracționată într-un număr de ședințe suficient distanțate între ele, refacerea se produce în timpul unui interval dintre două ședințe succesive. Rata

de supraviețuire (S) este aceeași pentru fiecare ședință, la doză constantă (d), dacă eficacitatea de reparare rămâne constantă și dacă compoziția populației celulare nu este modificată prin selecționare sau sincronizare. Făcând abstracție de o eventuală multiplicare celulară, care trebuie considerată separat, rata de supraviețuire evoluează de-a lungul unei curbe exponențiale a cărei pantă este definită prin rata de supraviețuire S pentru doza d . După N ședințe (doza totală $D = N \times d$), rata de supraviețuire este $S = s^N$, dacă $s = 0,5$, pentru o doză de 2 Gy, după 10 ședințe :

$$S = 0,5^{10} = 10^{-3}, \text{ iar după 30 de ședințe } S = 10^{-9}.$$

Doza izoeffect, doza necesară pentru obținerea unei rate de supraviețuire dată (sau, mai general, un efect biologic determinat) depinde de fracționare. Efectul crește când doza pe ședință scade (sau corelat, când numărul de ședințe crește), tinzând spre o valoare maximă numită ERD ("*extrapolated response dose*") definită prin tangenta inițială la curba de supraviețuire.

Variația dozei efect în funcție de doza pe fracție depinde de forma curbei de supraviețuire. Ea poate fi exprimată printr-o formulă simplă, legată numai de raportul α/β , doi parametri ai curbei de supraviețuire. Rezultă că, dacă două populații celulare sunt iradiate simultan, importanța relativă a efectului pe cele două populații depinde de fracționare.

Repararea celulară pusă în evidență prin fracționare se produce, în mod egal, în cursul unei iradiere cu debit slab; rata de supraviețuire pentru o doză dată crește când debitul diminuează, prin urmare durata iradierii crește. Fracționarea și debitul dozei scăzut pun în funcțiune același mecanism de reparare celulară. Rolul lor este de a diminua și eventual suprima moartea celulară prin acumulări de leziuni subletale. Rolul este cu atât mai important cu cât contribuția acestui tip de mortalitate este mai ridicată, adică coeficientul α/β este mai slab (103).

Efectul radiațiilor ionizante pe tumori

a. Doza curativă.

Sterilizarea unei tumori este obținută când iradierea reușește să distrugă toate celulele susceptibile de a se multiplica. În concordanță cu caracterul aleator al morții celulare, posibilitatea sterilizării este guvernată de legi statistice. Dacă se consideră un număr mare de tumori ca fiind identice, după iradierea lor rămâne un număr de celule supraviețuitoare, în medie x celule pe tumoră. Aceste celule sunt distribuite la întâmplare și proporția de tumori în care nu există nici o celulă supraviețuitoare, este dată de formula lui Poisson:

$$P = e^{-x}$$

P – reprezintă rata de sterilizare pentru acest ansamblu de tumori, sau probabilitatea sterilizării pentru o tumoră particulară; $P = 37\%$, dacă $X = 1$ și crește la 90% dacă $X=0,1$ (o celulă supraviețuitoare pentru 10 tumori) și este redusă la 10% dacă $X= 2,3$.

Numărul x de celule supraviețuitoare după iradiere depinde de rata de supraviețuire S realizată pe celulă și de efectivul inițial X_0 al populației celulare.

Pentru o doză D eliberată în N ședințe de doză d (de exemplu 2 Gy) $X = X_0 \cdot S^N$, unde S este rata de supraviețuire pe ședință.

Considerațiile teoretice prezentate, permit interpretarea constatărilor clinice. Pentru o serie de tumori cu aceeași localizare, formă histologică și stadiul de dezvoltare, care ne permit să le considerăm aproape identice în ce privește radiosensibilitatea lor și numărul de celule, rata de sterilizare este practic nulă, dacă nu atinge o doză - prag practic spre exemplu 35 Gy pentru boala Hodgkin și 60 Gy pentru epiteliomul epidermoid.

O variație rapidă a ratei de sterilizare cu doza a fost observată în clinică, pentru diverse tumori, în particular pentru cancerul laringelui (Shukosky - 1970); rata de sterilizare se ridică de la 10% la 90%, când doza crește de la 55 Gy la 70 Gy. Variația apare mai lent pentru alte tumori, ceea ce poate fi așteptat dacă seria de tumori considerată prezintă variații de radiosensibilitate (141).

Doza trebuie să fie crescută în funcție de volumul tumorii. Doze diferite sunt utilizate în funcție de stadiu, dar această considerație numerică nu este suficientă pentru a explica rata redusă de sterilizare pentru cea mai mare parte din tumorile voluminoase, care se poate corela cu radiorezistența ridicată a unei părți din populația celulară tumorală (celule hipoxice, în special).

Variația rapidă a ratei de supraviețuire celulară în funcție de doză impune rigurozitate în prescrierea dozei, care trebuie să fie eliberată uniform în volumul iradiat. Dacă pentru o doză de 60 Gy, în medie o celulă supraviețuiește pe tumoră (37% sunt sterilizate), un subdozaj de 50 Gy de 1/10 la tumoră, conduce la un total de patru celule care supraviețuiesc și probabilitatea de sterilizare (2%) este atunci aproape nulă. Invers, un supradozaj de 70 Gy de 1/10 la tumoră nu crește decât foarte puțin probabilitatea de sterilizare (40%), crescând, în același timp, riscul complicațiilor. Din aceste considerente este necesar realizarea unui studiu dozimetric prealabil, care să permită administrarea unei doze uniforme și, de asemenea, verificarea dozei eliberate, în cursul tratamentului, conform prescrierii.

Doza poate să fie eliberată diferit în unele regiuni supuse iradierii; în particular, numeroase planuri terapeutice comportă un supradozaj limitat la tumoră. Masa tumorală conține un număr mare de celule maligne care pot să fie radiorezistente. Sterilizarea lor cere o doză ridicată (70 Gy), care nu poate fi tolerată decât de un volum limitat de țesut sănătos. Diseminarea celulară de la periferia tumorii conține mai puține celule și poate să fie sterilizată printr-o doză mai scăzută (50 Gy), tolerabilă pentru un volum mare de țesut sănătos.

Pentru a determina probabilitatea de sterilizare, în funcție de aceste considerații generale, va trebui să dispunem de date care constituie greșeli în practica clinică:

- ignorarea numărului inițial de celule al populației iradiate. Se poate considera că un gram de tumoră reprezintă în jur de 10^9 celule, dar numai o fracție de celule este clonogenă. Această proporție poate să fie variabilă după tipul de tumoră; se admite că ea este de ordinul 1 la 0,01%, astfel că o tumoră de 100g poate conține 10^9 la 10^7 celule clonogenice (79);

- radiosensibilitatea celulelor tumorale este, în general, necunoscută, excepție făcând câteva tipuri de tumori care pot fi cultivate;

– se pot discuta condițiile în care tumora poate recidiva pornind de la celulele clonogenice care supraviețuiesc. Rolul distructiv al apărării imunologice a fost constatat pe tumorile grefate la animal (care sunt străine individului), dar acest rol este neclar pentru cea mai mare parte a tumorilor umane spontane.

Rezultatele protocoalelor terapeutice care asociază iradierea unei stimulări imunologice nespecifice prin BCG, levamisol, sunt contradictorii. De perspectivă rămâne stimularea specifică.

Terenul psihologic (vârsta, igiena, alimentația, etilismul) pare a fi o cauză pentru rezultatele slabe ale unor grupe de bolnavi. Dar, factorul psihologic este mai probabil responsabil de o proastă toleranță la iradiere a țesutului sănătos, decât de o creștere a radiorezistenței tumorale.

b. Radiosensibilitatea tumorii

Termenul de radiosensibilitate este folosit în diferite situații din literatura de specialitate și poate fi definit prin răspunsul la iradiere sau radiocurabilitate.

Și totuși fiecare din acești trei termeni poate fi considerat un concept diferit.

Radiosensibilitatea înseamnă sensibilitatea celulelor la iradiere. Pentru celulele care mor, moartea reproductivă este legată de panta curbei de supraviețuire sau de D_0 .

Răspunsul la iradiere înseamnă aparența clinică de regresie tumorală care urmează, unor doze de iradiere moderate. Acesta poate depinde de radiosensibilitatea celulei, dar poate fi legat și de activitatea cinetică a celulei tumorale. Bergonier și Tribondeaux au stabilit pentru prima dată o asociere între rata de proliferare și răspunsul țesuturilor normale, deși ei au considerat aceasta drept radiosensibilitate. O relație similară a fost aplicată și tumorilor. Unele tumori care proliferază rapid vor regresa rapid, dar ele pot crește din nou rapid. Un excelent exemplu pentru răspunsul la iradiere îl constituie tumora adenoidchistică a glandei salivare sau cilindromul. Astfel de tumori sunt destul de radiosensibile, dar ele necesită totuși, doze mari pentru a fi vindecate.

Radiocurabilitatea înseamnă că relația dintre tumoră și țesutul normal este de așa natură, încât dozele curative de iradiere pot fi regulat aplicate fără leziuni excesive ale țesutului normal. Exemple de tumori radiocurabile sunt: carcinomul colului, laringelui, sânului, prostatei și în plus boala Hodgkin și seminomul.

Diferențele constatate în rata de sterilizare a diverselor tipuri de tumori au fost raportate la diferențele de radiosensibilitate ale celulelor. Curba de supraviețuire a putut să fie stabilită pentru celule tumorale cultivate *in vitro* (Fertil and Malaise - 1985). Parametrii săi prezintă largi variații pentru fiecare tip histologic, valorile medii obținute fiind în acord cu rezultatele clinice.

De obicei studiile *in vitro* sunt realizate pe celule dispersate, toate angajate în ciclul celular și în bune condiții de oxigenare și nutriție. Ele permit evaluarea radiosensibilității intrinseci a celulelor, dar radiosensibilitatea clinică presupune alte condiții.

Într-o tumoră, numai o parte din celulele tumorii sunt angajate în ciclul celular. Proporția lor definită prin coeficientul de proliferare, poate să fie determinată prin marcarea cu timidin-titrat; ea variază de la 0,3 la 100%.

Radiosensibilitatea celulelor este, în general, mai scăzută când celulele sunt în faza de repaus, căci ele au atunci posibilitatea de reparare a leziunilor potențial letale. Studiile *in vitro* pot atunci supraevalua radiosensibilitatea *in vivo*. Astfel, o fracție din populația celulară tumorală se află în condiții de oxigenare sau de nutriție precare, ceea ce determină o radiorezistență ridicată.

În ciuda acestor rezerve, studiul radiosensibilității *in vitro*, poate avea o valoare prognostică. Un interes deosebit este acordat dezvoltării tehnicilor suficient de rapide pentru ghidarea tratamentelor individuale în alegerea dozei și a distribuției sale temporale.

c. Reoxigenarea și celulele hipoxice

Problema esențială pentru sterilizarea tumorală este eliminarea celulelor celor mai rezistente care, chiar dacă sunt în proporție redusă, guvernează transformarea populației celulare. Celulele slab oxigenate au, din acest motiv, o importanță particulară.

S-a demonstrat că, într-o mare majoritate de tumori umane, celulele se află într-o stare de oxigenare insuficientă. Proporția celulelor hipoxice este adesea de 10%. Acest lucru este valabil și pentru tumorile umane și se poate crede că celulele slab oxigenate pot compromite curabilitatea, ținând cont de radiorezistența lor ridicată. Bush și colab. în 1978 au făcut o constatare clinică care sugerează cele spuse mai sus, și anume că rata de vindecare pentru cancerul colului uterin este diminuată dacă bolnavele sunt anemice.

Existența acestor celule hipoxice și importanța oxigenului molecular în modificarea efectului biologic al radiațiilor ionizante, a fost observată în 1920, fără a fi înțeleasă importanța lor, până când Matlam a studiat-o în mod sistematic, dar primele publicații pe această temă au aparținut lui Reed și Gray la începutul anilor '50. Sunt două ipoteze care explică existența celulelor hipoxice.

Prima ipoteză aparține lui Gray și Thomlinson (1955). Ei explică existența celulelor hipoxice prin următorul mecanism: oxigenul difuzează la nivelul capilarului arterial și datorită consumării sale de către celule, presiunea sa parțială devine insuficientă pentru supraviețuirea celulelor, la o distanță de 100 μm de capilar. Datorită dezvoltării anarhice a tumorii și neovascularizației sale, celulele sunt respinse dincolo de această distanță și constituie fracțiunea necrotică a tumorii. Celulele hipoxice se află în vecinătatea acestei distanțe limite. Ele sunt într-o stare de oxigenare precară, care le permite supraviețuirea, dar le conferă radiorezistență.

O altă ipoteză consideră că circulația sanguină în tumoră este foarte neregulată, întreruptă prin anumite locuri fie definitiv, ceea ce antrenează necroza, fie temporar, ceea ce provoacă o anoxie locală acută temporară, condiții în care celulele supraviețuiesc. Prezența celulelor hipoxice chiar într-o proporție redusă, reduce posibilitatea de sterilizare.

Studierea fenomenului indică faptul că oxigenul trebuie să fie prezent în timpul iradierii. Mecanismul exact al efectului oxigenului nu a fost definitiv determinat. Se crede că O_2 afectează produsele chimice inițiale interacțiunii iradierii cu materialul biologic. Radicalii liberi care iau naștere în urma interacțiunii radiației ionizante cu materialul biologic au o durată de viață scurtă. Ei se pot întoarce la o stare inofensivă

sau pot să rămână molecule înalt reactive. Oxigenul pare să-l favorizeze pe cel din urmă, în timp ce prezența produșilor sulfhidril la nivele înalte îl favorizează pe primul. În practică se utilizează termenul de ORE– rata de creștere a efectului oxigenului. ORE reprezintă doza necesară pentru echivalentul celulelor ucise în absența oxigenului în comparație cu doza necesară morții celulelor în prezența oxigenului. Aspectul este mai relevant pe porțiunea exponențială a curbei de supraviețuire, unde panta umărului pare a fi mai redusă pe curba de supraviețuire a celulelor în condiții hipoxice. Domeniul ORE pentru diferite celule care au fost studiate variază între 2,5 și 3,5. Aceasta înseamnă că pentru reducerea la un nivel de supraviețuire dat, este necesară o iradiere de trei ori mai mare în condiții hipoxice față de condițiile de oxigenare. Întrucât curbele sunt exponențiale, fracțiunile ratei de supraviețuire pot fi mai mari la o doză dată și vor crește cu doza.

Au fost utilizate numeroase procedee pentru a rezolva problemele puse de celulele hipoxice. Tehnica oxigenului hiperbar constă în creșterea concentrației sanguine a oxigenului, plasând bolnavul într-un cheson de oxigen sub presiune (3atm.) înaintea iradierii. Ținând cont de riscurile impuse în particular pentru decompresiune, tehnica a fost inițial utilizată cu o fracțiune redusă la o ședință pe săptămână, rezultatele obținute nefiind convingătoare. Noile studii clinice cu o fracționare de zece ședințe au pus în evidență un beneficiu semnificativ pentru cancerul ORL și cancerul colului uterin.

O altă tehnică folosită a fost aceea a hipoxiei regionale utilizată pentru tumorile membrelor. Ea urmărește, întrerupând circulația, să reducă toate celulele aflate în condiții hipoxice pentru uniformizarea radiorezistenței lor. Această tehnică nu a fost dezvoltată, datorită problemelor puse pentru realizarea efectivă a anoxiei și pentru a evita necroza țesuturilor sănătoase.

Interesul pentru celulele hipoxice în rezultatele terapeutice a fost reconsiderat după descoperirea reoxigenării (Kallman și colab.-1970) (79). Experiențele de laborator au indicat că imediat după o singură doză de iradiere, celulele tumorii care supraviețuiesc sunt, în principal, celulele hipoxice. Totuși, după o anumită perioadă de timp, proporția celulelor hipoxice revine la nivelul de preiradiere. Aceasta a fost numită reoxigenare. Au fost propuse diverse ipoteze pentru a explica reoxigenarea. În fapt, s-a sugerat că celulele tumorale se reoxigenează pentru mai multe motive:

- populația celulară tumorală totală redusă, dacă o raportăm la aria suprafeței vaselor tumorale sanguine;
- separarea redusă a celulelor hipoxice de vasele de sânge rezultând din moartea preferențială a celulelor oxigenate;
- difuzia crescută a oxigenului;
- presiunea intraarterială în scădere care deschide vasele de sânge;

În schema lui Gray și Thomlinson, dispariția celulelor oxigenate ar permite celulelor hipoxice să se apropie de capilar. Acest mecanism nu este în acord cu rapiditatea reoxigenării, dar el poate contribui ca o componentă lentă a reoxigenării, care este sugerată de numeroase studii. De asemenea, s-a considerat că celulele oxigenate condamnate la moarte întârziată, ar putea avea o respirație redusă, ceea

ce ar permite oxigenului să difuzeze mai departe, dar nu a putut fi demonstrată nici o modificare în metabolismul lor. Kalman a propus o altă ipoteză și anume aceea a migrării celulelor între stratul de celule hipoxice și regiunea corect oxigenată. Astfel ar rezulta o schimbare permanentă între cele două compartimente celulare. În schema vascularizației neregulate, reoxigenarea se interpretează astfel, prin faptul că anoxia acută este o etapă temporară și că celulele considerate se schimbă continuu în decursul timpului.

Datorită reoxigenării, rolul celulelor hipoxice este considerabil redus în urma unor iradiieri fracționate. În intervalul dintre două ședințe, o parte din celulele hipoxice trec în compartimentul oxigenat; aceste celule vor fi mai sensibile la ședința următoare de iradiere. Numărul total de celule hipoxice diminuează paralel cu cel al celulelor oxigenate și, la sfârșitul iradierii, efectivul celulelor care supraviețuiesc este aproape același ca și când populația celulară inițială era oxigenată în totalitate.

Aceste considerații sunt în acord cu constatările clinice. Ele permit explicarea posibilității sterilizării tumorale în ciuda prezenței celulelor hipoxice și ele furnizează una din rațiunile superiorității iradierii fracționate în raport cu iradierea unică. Ea se aplică, de asemenea, în iradierea cu debit scăzut utilizată în curieterapie, deoarece, viteza de reoxigenare este destul de ridicată pentru a menține o rată constantă de celule hipoxice pe perioada obișnuită a unei aplicații.

Reoxigenarea poate să nu fie completă și unele experimente pe animale au arătat că proporția celulelor hipoxice crește progresiv în cursul unei iradiieri fracționate. O altă eventualitate poate să fie întâlnită pentru unele tumori umane, ceea ce conservă interesul pentru metodele vizând creșterea radiosensibilității celulelor hipoxice.

d. Răspunsul tumorii la radioterapie

Evoluția tumorii după iradiere corespunde cu dispariția celulelor condamnate la moarte întârziată și cu multiplicarea celulelor supraviețuitoare, dacă sterilizarea este incompletă.

Viteza de regresie tumorală este legată de activitatea mitotică, ceea ce a fost exprimat de către Bergonie Tribondeau (1906) astfel: "răspunsul la iradiere este cu atât mai important, cu cât potențialul de proliferare al țesutului este mai ridicat". El este corelat cu viteza de creștere tumorală.

Activitatea mitotică depinde de proporția de celule angajate în ciclul celular sau coeficientul de proliferare și de durata medie a ciclului celular. Ea este definită prin timpul potențial de dublare, timp care în absența pierderii celulare, va fi necesar ca numărul de mitoze să fie egal cu efectivul populației celulare.

Viteza de creștere a tumorii depinde mai mult de pierderile celulare provocate printr-o insuficientă nutriție și oxigenare în zonele prost vascularizate, de mitozele abortive, de dispariția celulelor neclonogenice, de migrația vasculară sanguină și limfatică. Aceste pierderi pot să fie considerabile și timpul de dublare al tumorilor (timpul necesar pentru dublarea volumului său, adică să își mărească diametrul cu aproximativ 25%), poate să fie superior timpului de dublare potențial.

Tumorele sunt țesuturi în care rata producției celulare devine mai mare decât rata pierderii celulare. Aceasta duce la o creștere netă a populației celulare, o situație

ce în mod normal este posibilă în viața fetală, dar nu este posibilă în țesuturile adulte.

Tumorile pot să apară de la o singură celulă transformată și stadiile inițiale ale acestei creșteri pot fi exponențiale. Acesta este cazul în care toate diviziunile produc două clonogene, dacă aceeași rată de diferențiere este menținută pentru țesutul de origine.

Timpul de dublare al volumului tumorilor poate fi corelat cu cinetica lor celulară. Această corelație se schimbă de la simplu, cum este în cazul tumorilor foarte mici, la complex, pentru tumorile foarte mari. Prin urmare, toate celulele pot fi divizate și diferențiate la o rată fixă, în timp ce, frecvent, numai o fracție de celule și rata de diviziune și diferențiere poate fi influențată prin statusul nutrițional al creșterii tumorii. Este clar că în tumorile mari în care numai o fracție din populația celulară totală este activ proliferativă, timpul de dublare al volumului tumorii în întregime poate fi considerabil mai mare decât timpul ciclului celular al populației tumorale.

Există trei parametri ce sunt utilizați în descrierea creșterii tumorilor : timpul ciclului celular, fracția de creștere și rata pierderii celulare sau factorul pierderii celulare. Astfel, când toate celulele dintr-o tumoră sunt în diviziune, ca în tumorile de foarte mici dimensiuni, timpul de dublare al volumului tumoral ar trebui să fie egal cu timpul ciclului celular. Dacă uneori fracția de creștere este mai mică decât 1, timpul de dublare al populației celulare va fi considerabil mai lung decât timpul ciclului celular mediu. Acest fapt a dus la introducerea conceptului de timp potențial de dublare, care este timpul de dublare al volumului populației celulare, ce ar putea fi măsurat în absența pierderii celulare. Relația dintre factorul pierderii celulare (CLF) timpul potențial de dublare ($T_{pot.}$) și timpul de dublare al volumului tumorii ($T_{vol.}$) este dat prin relația:

$$CLF = 1 - T_{pot.} / T_{vol.}$$

Astfel dacă $T_{vol.} = T_{pot.}$, când $CLF = 0$, nu există pierdere celulară (prin moarte, diferențiere sau migrare în exterior) și timpul de dublare al volumului are valoare maximă.

Dacă pe de altă parte, CLF nu este 0, atunci, $T_{vol.}$ este mai mare decât $T_{pot.}$. Din durata fazei S (T_s) poate fi estimat $T_{pot.}$ în acord cu următoarea relație :

$$T_{pot.} = T_s / L_i$$

în care L_i este indicele de etichetare sau fracția de celule etichetate.

Timpul potențial de dublare poate să fie determinat prin marcarea celulelor cu timidin tritrat sau bromdioxiuridină (BDU) sau pe țesuturile tumorale prelevate. El este variabil în funcție de tipul histologic și, de asemenea, variază de la o tumoră la alta. Acest timp este de două zile pentru hemato-sarcoame, 4 zile pentru epitelioame epidermoide, 10-60 de zile pentru adenocarcinoame. Rata pierderii celulare poate să reprezinte 50-90% din rata producției celulare și timpul de dublare clinic este de 2-10 ori mai mare decât timpul de dublare potențial.

Amplitudinea regresiei clinice este, în principiu, puțin semnificativă, deoarece o reducere cu 1% din volumul tumorii se traduce prin dispariția sa clinică, iar sterilizarea cere rate de supraviețuire considerabil mai scăzute (10^{-6} la 10^{-9}), inaccesibilă observării. Așadar, pentru unele tumori (epitelioame ale colului uterin, ale vezicii urinare) se observă că rata de vindecare finală este mai ridicată, dacă regresia tumorală este completă la sfârșitul iradierii fracționate.

Dar aceasta nu implică o relație directă și sistematică (Fletcher și Barkley - 1983). De fapt pentru alte tumori (tiroidă) regresia poate să fie foarte lentă și vindecarea clinică nu este constatată decât după mai multe luni.

Factorii ce guvernează cinetica tumorală pot să fie modificați după o iradiere fără intenția de eradicare a tumorii.

Se constată în general o accelerare a activității mitotice prin creșterea coeficientului de proliferare.

Acest lucru este posibil dacă se adaugă o diminuare a ratei de pierdere celulară după o reducere importantă a volumului tumoral.

Remisiunea poate să fie de durate foarte variabile. Ea este, în general, scurtă pentru limfosarcoame și tumori embrionare (testicul, rinichi) și lungă pentru adenocarcinoame. Ea va fi cu atât mai lungă cu cât tumora va fi mai diferențiată. Cea mai mare parte a recidivelor se manifestă clinic în primul an urmând iradierii, pentru epitelioamele epidermoide. Ele pot fi considerabil mai tardive pentru adenocarcinoamele sânelui, tiroidei sau rinichiului.

e. Formule izoeffect pentru modificarea mărimii dozei pe fracție

Strandqvist a publicat curbele de izoeffect în 1944; el leagă posibilitatea controlului tumoral și reacțiile pielii de timpul total de tratament. Studiile ulterioare, realizate de Puck și Marcus, în 1956, au demonstrat că curbele de supraviețuire a celulelor mamifere au un umăr și mai târziu, Elkind și Sutton, în 1959, au arătat că leziunile subletale pot fi reparate și, prin urmare, că numărul fracțiilor, nu numai timpul total de tratament sunt importante.

Fowler și Stern au demonstrat că, variind numărul fracțiilor și timpul total de tratament, a fost afectat răspunsul pielii în mod independent. Ellis, dezvoltând formula NSD, a introdus aceste două variabile într-o curbă izoeffect, sperând că aceasta va fi relevantă pentru radioterapie.

Mult mai recent curbele izoeffect au fost realizate pe baza parametrilor dozei curbelor de supraviețuire sau adesea incluzând alți parametri biologici, cum ar fi regenerarea (97, 127, 138).

Efectul modificării mărimii dozei pe fracție, poate fi cuantificat utilizând formula linear quadratică (LQ):

$$D_{\text{new}} = D_{\text{ref}} \times (\alpha/\beta + d_{\text{ref}} / \alpha/\beta + d_{\text{new}})$$

unde D_{new} este doza totală determinată pentru o modificare a mărimii dozei pe fracție cu d_{new} și D_{ref} este doza totală dată anterior prin fracționare standard ; d_{ref} și α/β este o caracteristică a răspunsului dozei pe țesutul în cauză, toate dozele fiind exprimate în Gy. Spre exemplu, dacă noua doză pe fracție va fi 4 Gy și mărimea fracției standard a fost 2 Gy, rata dozei totale, pentru a obține aceleași efecte în

țesut, cu o valoare α/β de 2 Gy, ar trebui să fie 66. Pentru un țesut cu valoarea α/β de 10 Gy, doza totală ar trebui să fie 85.

Modelul linear quadratic ține mai bine cont de efectele observate în radioterapia clinică, în particular, în deosebirea efectelor imediate de efectele tardive și în recunoașterea rolului central al dozei α/β fracție (127). În plus, modificările aduse de Thames la acest model, permit includerea influenței intervalului de timp dintre fracții consecutive, modificare dovedită indispensabilă, ținând cont de dezvoltarea hiperfracționării. Valorile raportului α/β țin cont mai mult sau mai puțin de gradul de sensibilitate al unui țesut la modificările dozei pe fracție. Țesuturile cu răspunsuri lente, la nivelul cărora se observă efecte secundare tardive, sunt caracterizate printr-o sensibilitate foarte mare la fracționare (raport α/β scăzut, de ordinul a 2-3 Gy), în timp ce țesuturile cu răspunsuri imediate sunt relativ puțin sensibile (raport α/β ridicat, de ordinul a 10 Gy și mai mult).

Hiperfracționarea este o aplicație directă a identificării celor două clase de țesuturi normale. Efectele imediate sunt relativ puțin sensibile la modificările dozei pe fracție, sub 2,5 Gy, în timp ce efectele tardive, sunt încă foarte sensibile. Tumorile epidermoide, au frecvent un raport α/β apropiat de cele ale efectelor imediate (pentru care acestea suferă numeroase excepții). Prin urmare, un tratament eliberând o doză totală, într-un număr mare de fracțiuni, inferioare a 2 Gy, va fi, comparativ, puțin toxic pentru țesuturile cu răspunsuri tardive. Aceasta va permite eliberarea unei doze totale superioare, izoeffective pentru țesuturi, tardiv în locul unei toxicități acute crescute, dar adesea cu activitate antitumorală superioară.

Modelul linear quadratic are totuși unele limite majore. Pe de o parte, el nu ține cont de cinetica proliferării tumorale. Pe de altă parte, modelul linear quadratic exprimă bine radiosensibilitatea relativă, dependentă de influența dozei pe fracție sau debitul dozei, dar nu exprimă radiosensibilitatea absolută determinată de nivelul dozei totale necesară pentru sterilizarea unei tumori date sau de toleranța pentru un țesut sănătos particular. Spre exemplu, sistemul nervos central și rinichiul sunt caracterizate printr-un raport α/β apropiat, în timp ce dozele totale pe care fiecare din aceste țesuturi le poate suporta fără leziuni, sunt foarte diferite.

Cu alte cuvinte, variația dozei relative în funcție de fracționare va fi aceeași, dar variația absolută va fi diferită.

f. Cinetica răspunsului la iradiere

Răspunsuri acute

Severitatea leziunilor de iradiere într-un țesut, depinde de extinderea la care populația celulelor stem este depletată, de rata de dezvoltare a leziunii și, într-o anumită măsură, severitatea leziunilor depinde de rata de diferențiere terminală pentru celule stem de origine cât și de rata de proliferare a celulelor stem. Aceasta este bine ilustrată de cinetica leziunilor produse de iradierea sistemului hematopoetic. Depleția celulelor stem oprește transportarea celulelor noi către compartimentele de amplificare, care, în cele din urmă, produc plachete, leucocite și eritrocite. Întrucât durata de viață a plachetelor și leucocitelor este scurtă, există o scădere prematură a numărului lor. Depleția echivalentă a precursorilor eritrocitari, conduce doar la o anemie aparentă, lentă, datorită unei durate de viață mai lungi a eritrocitelor. Vârful

maxim a numărului de leucocite și plachete, este mai scăzut decât acela al eritrocitelor, pentru că deși regenerarea celor trei compartimente este rapidă, numărul periferic reflectă numărul net al populației celulare persistente și regenerarea lor.

O scădere ușoară a numărului total de eritrocite arată cum, în absența unei gândiri radiobiologice, sistemul de celule roșii ar putea fi privit ca “radiorezistent” și sistemele megacariocitar și granulocitar ca “radiosensibile”, deși toate aceste tipuri de celule au o radiosensibilitate egală. Aceeași eroare a fost făcută în legătură cu radiorezistența și radiosensibilitatea tumorii, când rata de răspuns a fost utilizată ca o măsură de radiosensibilitate. Într-o anumită măsură aceeași eroare este făcută în legătură cu chemosensibilitatea, când rezultatele sunt exprimate în grade ale răspunsului. Dependența ratei de dezvoltare a leziunii, de cinetica țesutului, este bine ilustrată de răspunsul testiculelor la iradiere. Fiecare diviziune a unei celule stem spermatogonice, produce mai mult de 1000 de spermatocite, prin diviziuni succesive într-o ierarhie de spermatogonii și spermatocite diferențiate terminal la mai mult de 60 de zile după divizarea celulei stem spermatogoniale. Spermatogoniile diferențiate timpuriu, sunt foarte radiosensibile, în timp ce spermatidele postmeiotice sunt înalt radiorezistente. Prin urmare, iradierea testiculelor le depletează selectiv de spermatogonii, cu efect diminuat pe stadiile mai mature ale spermatogenezei. Examinarea spermei rămâne normală la săptămâni după expunerea la iradiere, scăzând ușor doar în timpul când spermatogonia de origine, iradiată, ajunge în mod normal la veziculele seminale. Într-un sistem mai simplu, mucoasa intestinului subțire, toată activitatea mitotică este limitată la cripte, celulele așezate de-a lungul vilozității fiind neproliferative. Celulele criptă se divid rapid, în medie mai mult de una pe zi, la oameni și apoi se pierd rapid în urma sterilizării prin iradiere. Vilozitatea nu prezintă un efect imediat la iradiere aceasta, devenind evidentă ca un rezultat al unei pierderi programate de celule diferențiate, în absența reînnoirii criptelor.

Răspunsuri tardive

Leziunile evidente se dezvoltă la diferite doze în țesuturile cu răspunsuri lente. Cu cât doza este mai înaltă, cu atât sunt mai puține cicluri de diviziune, astfel încât celulele pot fi negociate înaintea morții lor. Leziunea se dezvoltă mai repede cu creșterea dozei. Aceasta nu pare a fi evidentă în țesuturile cu răspuns rapid, așa cum este la cele cu răspuns tardiv. Chimioterapia, chirurgia, traumele mecanice, hipertermia și infecția, sunt capabile să precipite apariția leziunilor de iradiere în țesuturile cu răspuns lent.

Un răspuns sever imediat în țesutul rapid proliferativ, permite ajustarea dozei plan în cursul unei iradieri standard cu fracțiuni multiple. Răspunsurile tardive se dezvoltă după terminarea radioterapiei și prin urmare, răspunsul individual al pacienților, nu poate fi utilizat în prescrierea dozei. Dozele de toleranță pentru leziunile tardive, trebuie să se bazeze pe datele statistice anterioare. Aceste doze de toleranță nu sunt foarte precis definite, deși în practică se acceptă limite destul de largi pentru dozele totale administrate diferitelor organe.

Cinetica răspunsului tumoral

Majoritatea tumorilor, chiar și cele cu o creștere lentă, conțin o proporție de celule rapid proliferative și prezintă un răspuns precoce la iradiere. Deși unele tumori

răspund foarte lent, majoritatea totuși regresează rapid și vor fi considerate analoge cu țesuturile normale, răspunzând rapid la administrarea unor doze fracționate. Ca și în țesuturile normale, variația radiosensibilității, printre celulele tumorale, nu poate fi măsurată prin rata răspunsului la iradiere. Rata răspunsului unei tumori la iradiere va depinde nu doar de proliferarea cinetică a clonelor maligne, dar și de timpul de viață programat al celulelor diferențiate terminal din interiorul tumorii. Astfel, chiar tumorile cu creștere lentă vor regresa rapid, dacă creșterea lor lentă rezultă dintr-o rată de pierdere celulară înalt programată (de exemplu apoptozisul). Rata controlului local poate fi ușor mai înaltă pentru tumorile cu regresie rapidă, față de tumorile cu regresie lentă, dar reducerea dozei totale nu pare a fi o soluție bună pentru tumora care regresează rapid. Situația nu este destul de clară, uneori regresia lentă reflectă o proliferare lentă și pierderea cineticii celulei tumorale indică uneori o masă de stromă reziduală, iar alteori semnalează un eșec al tratamentului. Anumite tumori cum ar fi carcinomul prostatei, forma de scleroză nodulară din boala Hodgkin, teratocarcinoamele testiculului, anumite sarcoame ale țesuturilor moi, melanoamele coroidale, adenoamele pituitare, cordoamele sau tumorile glomice, regresează lent, chiar dacă clonele tumorale sunt sterilizate. Uneori o masă reziduală persistă nedefinit. De exemplu, stroma cartilaginoasă a unui condrosarcom, nu se poate resorbi niciodată, deși tumora nu va mai crește niciodată. În plus, față de aceste tumori care regresează lent, există o serie de tumori care regresează rapid. Această variabilitate reflectă un spectru larg al cineticii proliferării tumorale, chiar printre tumorile de același tip histologic.

Regresia lentă, a unui carcinom celular scuamos, ulcero-infiltrativ, al capului și gâtului, pot avea o semnificație de prost augur. Prin urmare, problema creșterii dozei de radiații sub forma unei suplimentări sau a utilizării exciziei chirurgicale pentru o tumoră cu răspuns lent, implică o judecată clinică bazată pe cunoașterea comportamentului uzual al bolii tratate.

Heterogenitatea ratelor de regresie printre tumori, nu impune obținerea de biopsii imediat postiradiere, în cazul unor tumori cu regresie lentă. Nu numai că biopsia crește riscul de necroză în țesuturile înalt iradiate, dar celulele tumorale sterilizate, încă în viață, sunt, în mod obișnuit, de nedistins histologic de celulele cu capacitatea clonogenică păstrată. Prin urmare, biopsia tumorilor tratate este o problemă de judecată clinică; ar trebui să fie evitată dacă tumora continuă să regreseze și nu este adesea indicată înainte de trei luni de la tratamentul efectuat.

h. Modificări ale schemelor de fracționare

Regimurile de radioterapie standard utilizează aproximativ 200 cGy/zi, 5 zile pe săptămână. În unele situații clinice, acest tip de fracționare nu este cel mai adecvat.

Factorii biologici care determină modificarea dozei pe fracție sunt următorii:

1. Există o diferență printre țesuturi în legătură cu moartea celulară prin lovitură unică sau prin lovituri multiple. În țesuturile slab proliferative, influența reparării leziunilor subletale (prin leziuni multiple), este sistematic mai mare decât în cazul țesuturilor cu răspunsuri imediate. Legat de modelul curbei de supraviețuire, linear quadratic, raportul α/β este mai mic pentru țesuturile cu răspunsuri tardive.

2. Celulele supraviețuitoare din țesuturile ce răspund imediat, au o mare capacitate de repopulare.

3. Tumorile răspund printr-o repopulare accelerată.
4. Redistribuirea în ciclul celular pentru sincronizare între doza pe fracții, produce o netă sensibilizare în țesuturile proliferative, dar nu și în cele neproliferative, în țesuturile cu răspunsuri tardive.
5. Hipoxia existentă în celulele tumorale afectează răspunsul pentru dozele totale, dar influențează mai puțin la doze scăzute.
6. Cinetica reoxigenării pare a fi în legătură cu durata regimurilor de radioterapie standard.
7. Repararea leziunilor subletale în țesuturile cu răspunsuri lente continuă pe o durată mai mare de timp decât pentru țesuturile cu răspunsuri imediate.
8. Repopularea apare mult mai rapid dacă radioterapia nu este administrată zilnic.
9. Timpul scurs de la începutul repopulării este scurtat printr-o acumulare rapidă a leziunilor.

Există 4 căi prin care raportul doză – timp poate fi modificat. Mărirea dozei pe fracție poate fi crescută sau micșorată și durata totală a tratamentului poate fi mărită sau scurtată. O modalitate de fracționare modificată poate încorpora mai multe din aceste modificări, un exemplu fiind hiperfracționarea accelerată. Două modificări, creșterea mărimii dozei pe fracție și alungirea timpului total de tratament, sunt, din punct de vedere terapeutic, dezavantajoase și vor fi discutate ulterior.

a) Creșterea mărimii dozei pe fracție. Mai multe studii clinice și experimentale pe animal, au arătat că creșterea dozei pe fracții, se asociază cu o creștere a severității răspunsurilor tardive, în legătură cu răspunsurile acute (98).

Din punct de vedere radiobiologic, această disociere între efectele acute și tardive ale iradierii, datorate creșterii mărimii fracției, pot fi explicate printr-un raport α/β scăzut, pentru țesuturile cu răspunsuri tardive, față de țesuturile cu răspunsuri imediate. Multe tumori sunt activ proliferative și răspund rapid, iar răspunsul lor la fracționare este similar cu acela al țesuturilor normale cu răspunsuri imediate, deși există și excepții. Prin urmare, din punct de vedere al diferențierii raporturilor α/β , creșterea mărimii dozei pe fracție (hipofracționarea) ar trebui să producă un dezavantaj terapeutic.

Un exemplu ar putea fi luat pentru raporturi α/β de 10 Gy și 3 Gy pentru tumorile și țesuturile normale cu răspunsuri tardive critice. Dacă tratamentul standard a fost de 6600 cGy cu 200 cGy pe fracții, doza totală izoeffect pentru țesuturile cu răspunsuri tardive, expuse la regimuri de 400 cGy, utilizând formula izoeffect L.Q., ar fi de 71 din 6600 cGy (4700 cGy). Uneori, pentru a obține o rată constantă a controlului tumoral, este necesar ca doza totală să fie redusă la 86 din 6600 cGy (5660 cGy). Prin urmare, dacă incidența și severitatea sechelelor tardive, pot fi menținute constat prin administrarea numai a 4700 cGy, tumora ar trebui să fie relativ subdozată, primind numai $71/86 = 83\%$ din doza biologică echivalentă la doza de referință de 6600 cGy administrați în 200 cGy pe fracție. Alternativ, dacă efectul biologic pe tumoră ar trebui să fie menținut constant prin administrarea unei doze totale de 5600 cGy, doza biologică pentru țesuturile cu răspunsuri tardive, ar trebui să fie cu 20% ($86/71$) mai înaltă. În mod obișnuit, raportul terapeutic va fi

redus, legat de alegera făcută între creșterea dozei biologice la tumoră sau creșterea lor pentru țesuturile cu răspunsuri tardive.

b) Creșterea timpului total de tratament. Repopularea în țesuturile cu răspunsuri imediate, ar permite eliberarea unei doze enorme, dacă iradierea ar fi prelungită pe mai multe luni. În aceste circumstanțe, țesuturile cu răspunsuri tardive, care nu sunt protejate prin repopulare precoce, limitează doza de toleranță. Datorită acestor limite, durata tratamentului, ar trebui să fie extinsă numai pe o perioadă atât de lungă, încât să se administreze doza de toleranță pentru țesuturile cu răspunsuri tardive critice fără producerea de leziuni acute intolerabile.

Deorece mai multe tumori au un răspuns accelerat uneori după începerea unor regimuri multifracționate și unele au adeseori o creștere rapidă înaintea începerii tratamentului, este illogic de a extinde durata totală a radioterapiei pentru a limita toxicitatea acută a țesuturilor normale.

c) Hiperfracționarea. Hiperfracționarea poate fi definită ca utilizarea de doze mai mici decât dozele standard pe fracție. Ea poate fi realizată fără creșterea duratei totale a tratamentului, prin tratarea o zi din 6 sau 7 zile ale săptămânii, dar este în mod obișnuit necesar a administra două fracții pe zi pentru 5 zile pe săptămână. Scopul major al hiperfracționării este de a crește diferențierea terapeutică între țesuturile normale cu răspunsuri tardive și tumorile cu răspunsuri acute, exploatând diferența între raporturile lor α/β . Din punct de vedere istoric, este cunoscut efectul autosensibilizării prin redistribuirea în ciclul celular, prezentă în tumori, dar absentă în țesuturile normale cu răspunsuri tardive. Un alt aspect, care poate duce la creșterea controlului terapeutic prin hiperfracționare, este determinat de faptul că creșterea raportului oxigenului este mai mică la doze mai mici. O mică diferență în creșterea raportului oxigenului la doze pe fracție mai mici decât 2 Gy, în special când proporția celulelor tumorale hipoxice este mai mică, face din aceasta un factor relativ minor. Hiperfracționarea nu poate fi avantajoasă în tratamentul tumorilor cu proliferare lentă, deoarece, ca și în țesuturile normale cu proliferare lentă, raportul lor α/β poate fi scăzut. Prin urmare, unele tipuri de tumori pot fi caracterizate printr-un raport α/β scăzut, legat de profilul lor proliferativ, demonstrat pe unele tumori animale și prin evaluarea celulelor supraviețuitoare din unele melanoame umane.

Cuantificarea dozei pe fracție și doza totală în regimurile de hiperfracționare sunt încă incerte. Unele aspecte clinice, sugerează că, dacă o fracție de 200 cGy pe zi este înlocuită cu două fracții, doza pe fracție ar trebui să fie între 115 cGy și 125 cGy. Prin comparație, doza pe fracție necesară pentru un izoeffect în țesuturile cu răspunsuri acute (și cele mai multe tumori) ar trebui să fie între 105 cGy și 110 cGy. Prin urmare, dacă două fracții de 120 cGy pe zi au înlocuit o fracție de 200 cGy pe zi (pentru a obține un izoeffect în țesuturile cu răspunsuri tardive), răspunsurile acute ale țesuturilor normale la fel ca și al tumorilor, ar trebui să fie crescute, dacă doza a fost mărită cu 14% (dacă timpul total de tratament a fost nemodificat, rata tratamentului ar trebui să fie accelerată cu 14%) (247). Aceasta ar trebui să îmbunătățească rata controlului tumoral, dar în unele situații terapeutice, să crească toxicitatea acută care poate fi intolerabilă. Astfel, ar putea fi necesar în unele situații a prelungi ușor durata totală a tratamentului, acceptând posibilitatea unui control terapeutic mai mic.

Când două fracții sunt administrate pe zi, intervalul dintre fracții, ar trebui să fie cât de lung este posibil. El nu ar trebui să fie mai mic de 6 ore. Motivul pentru propunerea unui interval dintre fracții cât mai lung posibil, este datorat faptului că țesuturile normale cu răspunsuri tardive conțin leziuni subletale în curs de reparare pentru o perioadă de cel puțin 6 ore în contrast cu țesuturile cu răspunsuri acute, la care repararea leziunilor este terminată în decurs de 3-4 ore. În măduva spinării, repararea poate continua mai mult de 12 ore.

d) Iradierea accelerată

Tratamentul accelerat poate fi definit ca o scurtare a duratei totale a tratamentului. Scopul ei este de a minimaliza potențialul creșterii și regenerării tumorii în timpul tratamentului. Dificultatea în realizarea acestui tratament constă în evitarea toxicității excesive ce apare în țesuturile normale cu răspunsuri acute. Tratamentul poate fi accelerat prin utilizarea unor doze mari pe fracție. În practică, regimurile accelerate ar trebui să utilizeze doze convenționale pe fracție administrate mult mai frecvent decât în tratamentul convențional (de 6 sau mai multe ori pe săptămână). Uneori, datorită debitului săptămânal, care nu poate fi dublat (datorită toxicității acute), s-a convenit adesea la exploatarea avantajului de reducere a mărimii fracției, dacă pacientul urmează să fie tratat de două ori pe zi.

Mai multe metode au fost utilizate pentru eliberarea acestui tip de tratament într-o perioadă de timp mai scurtă decât este necesară pentru regimurile de 200 cGy pe fracție, 5 zile pe săptămână. Aceste metode sunt :

1. Multiple fracții standard pe zi, în care mai multe fracții de aproximativ 200 cGy au fost administrate în serii continue în mai puțin de 2 săptămâni, cu o rată a controlului local bună, dar cu o frecvență crescută a complicațiilor severe.

2. Hipofracționarea relativă în care 500 cGy, sunt administrați în 15 fracții, în 3 săptămâni sau 20 de fracții în 4 săptămâni.

3. Suplimentarea concomitentă în care, o doză suplimentară, la un volum redus, este administrată concomitent cu tratamentul volumului inițial. Suplimentarea este administrată ca o doză secundară, cu un interval între fracții de cel puțin 6 ore pe mai multe zile, în ultima parte a tratamentului.

4. Radioterapia accelerată, continuă, hiperfracționată, în care 5100 cGy până la 5400 cGy, au fost administrați în doze de 140-150 cGy pe fracție de 3 ori pe zi, la 6 ore interval, pentru 12 zile consecutiv. Rata controlului local a fost încurajatoare, dar toxicitatea acută a fost substanțială.

5. Tratamentul accelerat split-course în care tumorile capului și gâtului au fost tratate cu aproximativ 3800 cGy în două fracții de 160 cGy pe zi, pentru aproximativ 10 zile și apoi, după o pauză de 12-14 zile, cu o doză suplimentară de aproximativ 2800 cGy, durata totală a tratamentului fiind de aproximativ 6 săptămâni. Regimuri similare utilizând 3 fracții pe zi de 150 cGy, până la o doză totală de 3000 cGy, urmată apoi de o a doua serie de aproximativ 4000 cGy, administrată 12-14 zile mai târziu este în prezent în studiu.

Capitolul 9. Tratamentul cancerului colului uterin

9.1. Locul radioterapiei în tratamentul inițial al cancerului colului uterin.

Istoria radioterapiei în oncologie, în ultimele două decenii, este dominată de câteva personalități, al căror aport a fost substanțial pentru atingerea rezultatelor actuale. Unul dintre întemeietorii radioterapiei moderne este Ralston Paterson (1897-1981), care la Christie Hospital din Manchester, Anglia, a creat, o adevărată școală, îmbinând practica clinică cu studiile de radiobiologie și fizica radiațiilor. În afara sistemului de dozare a radiumului, elaborat în colaborare cu H.M. Parker și a colpostatelor pentru curieterapia cancerului colului uterin, Paterson a inițiat primele studii de radiobiologie referitoare la radioconvertibilitatea tumorilor, ale raportului doză-timp-volum sau a complicațiilor după radioterapie. Paterson a fost primul care și-a îndreptat atenția asupra eșecurilor radioterapiei căutând soluțiile de ameliorare a rezultatelor și de verificare a acestora. G. Fletcher de la M.D. Anderson Hospital Houston USA este un adevărat succesor spiritual al lui Paterson, care îmbină experiența clinică cu precizia studiilor dozimetrice H.S.Kaplan (Stanford, USA), M. Tubiana și soții Dutreix (Institutul Gustave Roussy, Franța), sunt promotori ai radiațiilor de mare energie și a unei gândiri radiobiologice în radioterapie.

În ceea ce privește cancerul colului uterin, la scurtă vreme după descoperirea radiațiilor Röntgen în 1895 și a radiumului în 1898, Margaret Cleaves din New York a utilizat în 1903 pentru prima oară, radiumul în tratamentul cancerului colului uterin. În 1907, Dominici a introdus filtrarea radiațiilor emise de radium, ceea ce a constituit un moment de maximă importanță în dezvoltarea tratamentului cu radium. Er.Abbe a fost primul care a vindecat în SUA cu ajutorul radiumului o pacientă cu cancer al colului uterin. Acest caz publicat în 1913 a prezentat o regresie clinică completă pentru o perioadă de 8 ani.

În dezvoltarea radioterapiei o etapă importantă au constituit-o cercetările Gostei Forssell și ale lui Janes Heyman de la Radiumhemmet din Stockholm. Această instituție a fost fondată în 1910, iar 2 ani mai târziu Gosta Forssell relata tratarea cu succes folosind radiumul a 24 de cazuri de cancer al cervixului inoperabil.

În 1914, s-a pus la punct tratamentul cu radium prin “metoda Stockholm”. Acest tip de tratament s-a bazat inițial doar pe aplicarea intracavitară a radiumului. În 1925, a fost introdusă iradierea externă ca un complement la tratamentul cu radium. Heyman și colab. și Kottmeier au dezvoltat ulterior “metoda Stockholm” ca un tratament de tip individualizat, intracavitar, intensiv și intermitent cu radium.

La institutul radiumului din Paris, Regoud și Lassagne și mai târziu Baud au realizat un alt tip de tratament cu radium pentru cancerul colului uterin, așa numita “metodă Paris”. Acest tip de tratament diferă de “metoda Stockholm”, fiind o aplicație intracavitară cu intensitate mică continuă, singulară, cu cantități mici de radium.

Debitul dozei unei surse de iradiere scade invers proporțional cu pătratul distanței față de sursă. În cazul iradierii endocavitare vom avea o doză mare de iradiere în porțiunea centrală a pelvisului, care scade la nivelul pereților pelvini. Creșterea dozei la nivelul peretelui pelvin nu se poate obține prin creșterea dozei intracavitare, fapt care ar determina apariția necrozei centrale, fără vindecare.

Soluția rațională este aplicarea unei doze intracavitare optime, care este cancericidă pentru tumora locală și pentru partea medială a parametrelor, adăugând ulterior o doză de iradiere porțiunii externe a parametrelor și pereților pelvici, prin intermediul iradierii externe. Această modalitate asigură o distribuție mai bună a dozei în pelvis față de o doză intracavitară crescută.

Varianța de tratament constând în iradierea intracavitară inițială și iradierea externă complementară a fost metoda standard utilizată pentru o perioadă destul de lungă. Totuși, metoda nu s-a bucurat de succes în cazurile avansate de cancer al colului sau în cazurile cu tumori locale voluminoase, necrotice sau infectate. Introducerea tehnicilor de megavoltaj a modificat abordarea tratamentului, în favoarea iradierii externe a pelvisului ca tratament inițial, pentru reducerea dimensiunilor tumorilor voluminoase și aplicarea ulterioară a unei iradiere intracavitare.

Iradierea intracavitară și externă, prin urmare, trebuie să fie diferit coordonată în funcție de stadiul clinic al bolii. Asocierea acestor două modalități de iradiere variază în funcție de centrele de tratament.

Iradierea intracavitară, folosită ca tratament inițial, este adecvată în cancerul colului uterin stadiile I și IIa și în unele cazuri ale stadiului IIb. Excepții fac tumorile stadiile I-II, cu volum tumoral mare, în acest caz, distribuția dozei fiind nefavorabilă tumorii locale. Este cazul tumorilor exofitice, la care distanța dintre sursa de iradiere și tumoră este mare. Iradierea intracavitară inițială este, de asemenea, mai puțin favorabilă pentru tumorile suprainfectate sau necrozate, chiar dacă ele au un volum destul de mic sau se află într-un stadiu I-II (53).

Iradierea intracavitară inițială, administrată secvențial sau într-o singură secvență continuă, este urmată apoi de o iradiere externă pentru creșterea dozei de iradiere în partea externă a parametrelor și în pereții pelvici, utilizând un ecran central pentru protejarea țesuturilor iradiate anterior prin curieterapie. În cancerul colului uterin avansat, stadiile IIb, III și IV, cât și în cazurile menționate mai sus la care nu este recomandată iradierea intracavitară inițială, tratamentul ar trebui început cu iradierea externă a întregului pelvis.

În aceste forme de cancer avansate, incidența metastazelor în ganglionii limfatici regionali este mare. Unii dintre ganglioni sunt situați în partea anterioară a pelvisului, alții în partea lui posterioară și majoritatea ganglionilor limfatici pe părțile laterale ale pelvisului. Această dispunere face necesară iradierea întregului pelvis.

Utilizând iradierea externă inițială o tumoră avansată va descrește în mărime cu cât ea este mai sensibilă la iradiere la periferie, iar un rest tumoral va rămâne la nivelul colului, care nu va putea fi sterilizat.

Doza tumorală poate să fie crescută cu ușurință prin iradierea intracavitară în partea centrală a pelvisului, unde tumora este mai puțin radiosensibilă. Astfel, doza

cancericidă prin iradierea externă, cât și din iradierea intracavitară va atinge o parte mai mare din aria tumorală, decât ar fi fost posibil în cazul aplicării inițiale a iradierii intracavitare.

S-a dovedit a fi dificilă vindecarea cancerului avansat al colului doar prin iradierea externă, tot așa cum este dificilă o distribuție suficientă a dozei în aria tumorală fără iradiere intracavitară.

Iradierea intracavitară inițială poate fi folosită în cancerule avansate ale colului, dacă se urmărește doar o anumită paliativă.

9.2 Iradierea intracavitară

Cavitatea uterină și fundurile de sac vaginale se pretează la așezarea tuburilor radifere conținând o cantitate suficientă de săruri de radium (10mg/tub) pentru a distribui o doză curativă într-un timp relativ scurt (5-6 zile). Acesta a fost momentul în care au fost stabilite condițiile optime de iradiere.

Oricare ar fi materialul de suport și natura surselor radioactive (Ra^{226} , Ir^{192} , Cs^{137} , Co^{60}) dispozitivul radifer se compune din două surse vaginale, una latero-cervicală stângă și cealaltă dreaptă, cât și dintr-o sursă endouterină incluzând endocolul și o parte sau întreaga înălțime a cavității uterine. Aceste surse se pot prezenta sub formă de linii continue, sub formă de "trenuri de surse", ca o sursă mobilă a cărei deplasare este programată pentru a fi echivalentă fiecăreia din cele trei surse.

Dimensiunea materialului de suport și, ca o consecință, activitatea totală a surselor țin cont, de la un bolnav la altul, de variațiile dimensiunilor anatomice, fie că este vorba de dimensiunile colului (al cărui diametru, în mod obișnuit, poate să varieze între 2,5 și 4,5 cm), fie de dimensiunile ansamblului uterului (înălțimea cavității poate varia între 4 și 8 cm, uneori chiar și mai mult).

Volumul-țintă înglobează exo- și endocolul, cât și zona parametrială adiacentă, treimea superioară a vaginului și o parte sau toată cavitatea uterină. Acest volum-țintă este în formă de pară.

Dozimetria se efectuează, cel mai des, plecând de la clișee ortogonale, cu ajutorul unor programe de calcul, permițând obținerea distribuțiilor dozelor în secțiuni corespunzând celor trei dimensiuni ale spațiului. Se pot alege doze de referință și recunoaște poziția anumitor puncte critice în raport cu această izodoză (fața anterioară a rectului, bass-fondul vezical, peretele pelvin, planul limfatic, etc.). Este important să insistăm asupra preciziei și fiabilității imaginii obținute prin iconografia actuală (scanner): ele se integrează în programele de dozimetrie pe ordinator și relativizează interesul măsurărilor *in vivo* care rămân aproximative și nesigure. Ca urmare a unor acorduri între utilizatori, a fost admis faptul că o valoare comună de 60 Gy ar identifica (oricare ar fi datele tehnice ale fiecărui utilizator) izodoza de referință, permițând astfel comparația între diferitele tehnici.

Doza de 60 Gy corespunde unei doze maxime care este indicată, în mod special, leziunilor puțin întinse (T_1 , T_{2a}) în cadrul unui program asociind curieterapia chirurgiei. Plesio-curieterapia trebuie să se limiteze la o doză mai mică când se asociază teleterapiei fără chirurgie.

Curieterapia propriu-zisă poate fi realizată cu un debit scăzut (iradiere continuă, implicând spitalizare, 10-15 Gy zi) sau debit înalt (iradiere discontinuă, fără spitalizare, 1-2 ședințe săptămânal, cu 4-7 Gy distribuiți în 10 minute). Utilizarea aparatelor cu program și proiectarea surselor s-a dezvoltat atât pentru debite scăzute, cât și înalte. Dacă curieterapia cu debit redus nu necesită în mod obligatoriu utilizarea de aparate de transfer, acestea devin indispensabile pentru iradierile cu debit înalt al dozei.

În final, trebuie insistat asupra specificității fiecărei metode de curieterapie a uterului, atât pe planul dispozitivului radifer cât și asupra dozimetriei și modului de specificare a dozei. Fiecare metodă formează un ansamblu indisociabil.

9.2.1. Surse de iradiere

La început, pentru iradierea intracavitară s-a utilizat doar radiumul; mai târziu, radiumul a fost înlocuit cu Cs^{137} , Co^{60} sau Ir^{192} din mai multe motive.

Efectul biologic, Gray/Roentgen este egal pentru celelalte surse de iradiere (tab.9.1.).

	Timp de înjumătățire (ani)	Radiația	Energia efectivă (MeV)	Grosimea stratului de Pb (mm) pt. o atenuare 50%
Ra 226	1622		~ 2	16,6
Cs 137	33		0,66	6,5
Co 60	5,3		1,17; 1,33	12

Tabel 9.1. Caracteristicile diverselor surse pentru iradierea intracavitară

Avantajul esențial al Ra^{226} este timpul de înjumătățire lung de peste 1600 de ani. Aceasta înseamnă că nu este necesară nici o reglare a timpului de tratament datorită dezintegrării radioactive. Inconvenientul prezentat de radium este energia sa relativ ridicată. Majoritatea radiației γ esențiale a radiumului provine de la radiumul C și este echivalentă cu 2MeV raze Roentgen. Aceasta face ca protecția împotriva radiației să fie o problemă foarte importantă în cazul utilizării radiumului.

Dezintegrarea complexă a radiumului de la Ra^{226} la Pb^{206} implică emiterea de radiații α , β , γ . Radiațiile α și β nu prezintă nici o valoare în tratamentul cancerului colului și sunt absorbite de un filtru primar făcut din platină sau platin-iridium, în care este inclus sulfatul de radium. Întrucât primul produs al dezintegrării este radonul, radiumul folosit în scopuri medicale va trebui ermetic închis. Utilizând filtre primare de aproximativ 0,5-1mm platin-iridium și un al doilea filtru al aplicatorului din oțel inoxidabil, vor fi absorbite nu numai radiațiile α și β dar și radiația γ mai slabă. În timpul perioadei sale de dezintegrare, radiumul emite circa 40 de radiații γ diferite, cuprinse între 7,3 KV și 2,43 MeV. Radiația γ cea mai

importantă este produsă de radiumul C și este responsabilă pentru majoritatea dozei de iradiere. Energiile fotonice cele mai importante sunt între 0,6 și 2,4 MeV; celelalte domenii nu sunt luate în considerare.

Co^{60} are avantajul că este ieftin și, în plus, prezintă posibilitatea de a fi turnat în aplicatorul cu Co și activat apoi, într-un reactor nuclear. Dezavantajul utilizării cobaltului în iradierea intracavitară este timpul scurt de înjumătățire de 5,3 ani, ceea ce face necesară creșterea timpului de tratament, în funcție de activitatea lui de dezintegrare. După 3-4 ani, timpurile de tratament au crescut atât de mult, încât utilizarea lor devine practic imposibilă și aplicatorii trebuie reactivați. Radiațiile γ ale Co^{60} au energii cuprinse între 1,17 și 1,33 MeV, putând fi comparat cu Ra^{226} .

Un alt izotop radioactiv este Cs^{137} , al cărui efect radiobiologic este comparabil cu acela al radiumului. Energia fonică scăzută (0,66 MeV) a aplicatorilor cu cesium este mai favorabilă atâta vreme cât radio-protecția este un factor esențial. Iradierea cu Cs^{137} poate fi atenuată la 50% de un strat de plumb cu o grosime de 6,5 mm; pentru radium, grosimea stratului de plumb trebuie să fie de 16,6 mm. Prin urmare, este mai ușor să se realizeze aplicatori cu ecranare pentru vezică și rect, în cazul Cs^{137} , față de cei cu Ra^{226} , ceea ce face necesară creșterea timpului de tratament în cazul folosirii aceleiași surse, o dată sau de două ori pe an. Un alt dezavantaj al Cs^{137} este activitatea sa specifică relativ scăzută, care dă o activitate de iradiere inferioară pe lungimea activă față de cea a radiumului.

9.2.2. Aplicatori speciali

Există o mare varietate de aplicatori speciali pentru iradierea intracavitară în cancerul colului uterin.

Ei sunt realizați ca aplicatori speciali preîncărcați, pentru a fi utilizați în tehnicile de mică intensitate, continui sau pentru tehnicile "after loading", unde pot fi utilizați fie în tehnica fracționată de intensitate înaltă, fie în tehnica continuă cu intensitate scăzută.

De-a lungul anilor au fost concepute mai multe tipuri de aplicatori (Nolan, Ernst, Henshke, Kampbell, Fletcher) a căror utilizare urmărea să simplifice și să ușureze terapia intracavitară.

Aplicatorul Fletcher este cel mai des utilizat și a fost conceput de G.H. Fletcher la Departamentul de Radioterapie al Universității din Texas. El a fost modificat și adaptat pentru sistemul "after loading" de Suit și colab., de Gren, Brodwater și Henckock (34).

Aplicatorul a fost modificat și pentru sistemul Manchester. Se folosește un aplicator intrauterin separat de lungime variabilă. Colpostatul vaginal are 2 ovoide vaginale cu sursele perpendiculare pe rect și vezică care se plasează în fundurile de sac vaginale laterale. Dozele la vezică și rect sunt reduse ulterior prin ecranarea suplimentară cu tungsten la ambii poli ai ovoidelor. Ovoidele se pot mări folosind învelișuri de plastic suplimentare în exteriorul lor, crescându-le astfel diametrul și scăzând debitul la suprafața aplicatorului.

Aplicatorul este încărcat cu unități de radium de 25, 20, 15 sau 10 mg de radium. Filtrarea este echivalentă cu 1 mm Pt. Sursele de radium au dimensiunea exterioară de 2,2 cm iar lungimea surse active este de 1,5 cm. Pentru a crește lungimea fizică între surse la 2,5 cm sunt utilizate dispozitive de plastic.

Încărcarea uzuală în tandem este de 15+10 mg sau de 15+10+10 mg sau 15+10+10+10 mg, în funcție de mărimea uterului. În cazul carcinoamelor colului uterin distribuția radiumului în tandemul intrauterin poate fi schimbată în 15+10+15 mg sau 15+10+15+10 mg. Se pot utiliza chiar și alte aranjamente.

Ovoidele vaginale cu sau fără învelișuri au trei dimensiuni: 2; 2,5 și 3 cm și încărcarea uzuală este de 15, 20 și respectiv, 25 mg. Cilindrii pot fi separați între ei de o distanță de 4 cm. Dimensiunea colpostatului se adaptează dimensiunii vaginului. În cazul unui vagin strâmt, aplicarea tandemului și ovoidelor se face separat.

Cunoscând geometria aplicatorului Fletcher, se poate obține o distribuție a dozei reproductibilă în pelvis, utilizând radiografii pentru a determina poziția aplicatorilor în pelvis în funcție de reperele anatomice și clipsurile de argint plasate în anumite puncte anatomice ale canalului genital.

Este posibilă determinarea dozei sub forma mg/h, bazându-ne pe cantitatea de radium și timpul de aplicare pentru a obține o distribuție reproductibilă a dozei în pelvis.

Iradierea intracavitară cu acest aplicator se realizează prin două aplicații terapeutice la 2 săptămâni interval. Timpul total de tratament variază între 120 și 124 de ore.

Coordonarea între iradierea intracavitară și iradierea externă în diverse stadii a fost testată pentru a determina un protocol de tratament care să combine avantajele celor două tipuri de iradiere. Principalul protocol al acestui tip de tratament este prezentat în tab.9.2. folosit în carcinomul scuamos al colului.

Stadiu	Pelvis (Gy)	Interval max. (ore)	Maximum (mg-ore)	Parametrul (Gy)
1 < 1 cm		72-2săpt.-72	10.000	
1 > 1 cm	20	72-2săpt.-72	10.000	30-40
și IIa	40	48-2săpt.-72 48-2săpt.-48	9.000 6.500	10-20
IIb	40	48-2săpt.48	6.500	
IIIa	40 50	48-2săpt.-48 72 sau 48-2săpt 24-48	6.500 5.000	10-15 pe lat trat. Posibil 10 pe lat. tratată
IIIb și IV	60 70	72 sau 48-2săpt. 24-48	4.000	

Tabel 9.2. Carcinomul celular scuamos al colului uterin. Doza maximă obținută prin asocierea iradierii externe a întregului pelvis și a iradierii intracavitare.

9.2.3. Metode de iradiere

De-a lungul anilor a fost realizată o mare varietate de aplicatori pentru iradierea intracavitară folosinți în cancerul colului uterin. Există trei tipuri principale de iradiere intracavitară :

- tehnica fracționată de intensitate înaltă (*“high intensity fractionated technique”*);
- tehnica continuă de intensitate joasă (*“low intensity prolonged technique”*);
- tehnica *“after loading”* cu debit înalt (*“high dose rate remote after loading technique”*).

De asemenea poate fi utilizată iradierea interstițială (foarte rar, însă, în prezent).

Iradierea fracționată de intensitate înaltă aplicată intracavitar poate fi individualizată folosind **metoda Stockholm**. Se poate utiliza o varietate de aplicatori preîncărcați, permanenți, închiși ermetic. Aplicatorii pot fi și temporar încărcăți. Pentru a face posibilă individualizarea sunt folosite diverse mărimi ale aplicatorilor intracavitari și diverse mărimi și forme ale aplicatorilor vaginali. Tehnica iradierii fracționate intracavitare de intensitate înaltă poate fi utilizată folosind aplicatori speciali *“after loading”* și, în acest caz, este folosită o tehnică cu debit mai înalt. Tehnica de iradiere de intensitate joasă este folosită în tratamentul prin **metodele Paris și Manchester** cu aplicatori preîncărcați sau încărcăți anterior.

a. Metoda Stockholm

Această metodă pentru iradierea intracavitară în cancerul colului uterin este un exemplu de tehnică intracavitară fracționată, individualizată și de intensitate înaltă, utilizând, cel mai adesea, aplicatori permanent preîncărcați. Filtrarea totală a radiumului utilizată în această metodă corespunde la o grosime de 2-3 mm a stratului de plumb. Filtrul primar care este capsula de platină sau platin-iridium absoarbe radiația α și β , cât și radiația γ de joasă energie. Filtrul secundar care este confecționat din oțel inoxidabil are o contribuție suplimentară la filtrarea radiațiilor γ . Radiația din aplicator corespunde unei radiații Roentgen de 2MeV.

Tratamentul intracavitar este împărțit într-o aplicație intrauterină și una vaginală. În mod obișnuit, ele sunt efectuate în același timp, dar există și posibilitatea efectuării lor separate.

Aplicatorii intrauterini sunt încărcăți cu 50-100 mg Ra^{226} . Cantitatea de radium depinde de lungimea aplicatorului, care, la rândul ei, este aleasă în funcție de lungimea uterului. În ultimii 1,5 cm ai canalului uterin nu există radium. Diametrul acestor aplicatori este de 7 mm.

În unele centre de tratament, aplicatorii intrauterini sunt concepuți pentru a elibera o doză de 75 rad/h la 2 cm de punctul de mijloc al aplicatorului.

În alte centre, aplicatorii intrauterini eliberează aceeași doză de rad/h la punctul din mijloc al aplicatorului, cum este indicat de cantitatea de radium din aplicator (71). Timpul de tratament este dependent de diverși factori. Utilizând un aplicator intrauterin cu 53-74 mg Ra^{226} în cazul tehnicii Stockholm curente, timpul de tratament este între 27 și 30 de ore la fiecare din cele două aplicații, separate de un interval de trei săptămâni. Timpul de aplicație intrauterin total va fi de 54-60 ore.

Alte centre aplică aceeași metodă de tratament, dar cu aplicații de 60-100 mg Ra^{226} fracționat în trei tratamente efectuate din două în două săptămâni. Timpul de tratament pentru aplicatorii intrauterini ar trebui să fie 38-45 de ore, fiind cel mai adesea împărțit în aplicații de 18, 15 și 10 ore. Fig. 9.3. prezintă câteva exemple de aplicatorii pentru radium intrauterin folosite în metoda Stockholm. Aplicatorii vaginali cu radium sunt de diverse tipuri și mărimi. Tipul de aplicator ales depinde de mărimea tumorii, de extensia maladiei și de lățimea vaginului. Aplicatorul vaginal va trebui ales de asemenea dimensiuni încât să poată acoperi întreaga arie a tumorii.

La Radiumhemmet aplicatorii folosiți sunt încărcăți cu 60-80 mg Ra^{226} . Pot fi utilizați aplicatorii plați, de mărimi variind între 25x34 mm și 45x55 mm. În tumorile "bulky", cât și în vagin, în regiunea fornixului, pot fi utilizați aplicatorii curbați.

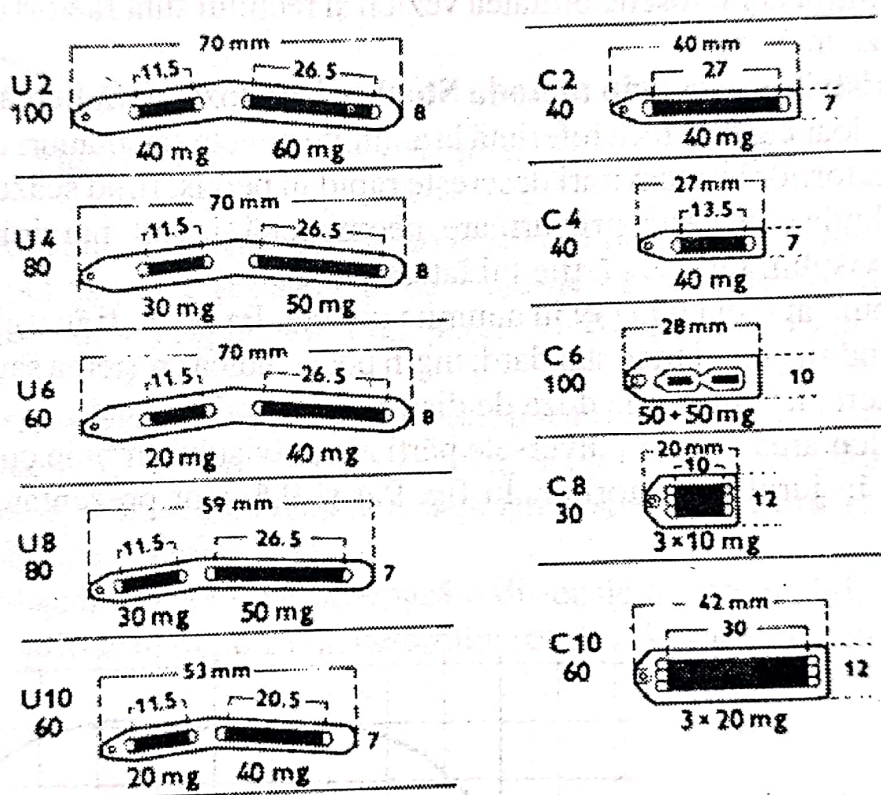


Fig. 9.3. Tipuri de aplicatorii folosiți în metoda Stockholm

Timpul de tratament al aplicației vaginale variază între 27 și 30 de ore. Aplicația vaginală se repetă după trei săptămâni. Unele centre folosesc o variantă modificată a metodei Stockholm, realizând o aplicație vaginală în primele două din cele trei aplicații, separate de un interval de două săptămâni. În unele tumori, în mod special în cele exofitice, este efectuată o aplicație vaginală la cel de-al treilea tratament curabil. Timpul total de aplicație pentru radiumul vaginal este de 30-33 ore pentru două aplicații și 40-43 ore pentru trei aplicații.

În tratarea pacientelor cu iradiere intracavitară, bolnava va fi pregătită în același mod ca pentru chiuretaj, așezată în poziție ginecologică și examinată sub anestezie. Vor fi înregistrate tipul și extensia bolii. Sunt aleși aplicatorii intrauterini și vaginali

potrivit situației anatomice. Aplicatorii vor fi depozitați într-o cutie protejată cu plumb. Înaintea utilizării lor, aplicatorii vor fi sterilizați prin fierbere.

După dilatarea colului, aplicatorul intrauterin va fi trecut prin canalul cervical către fundul uterului. Dacă uterul este prea mare pentru cel mai lung aplicator, capătul lui inferior va trebui plasat la orificiul extern al colului. Este necesar să nu existe radium în cei 1,5 cm inferiori ai canalului uterin, pentru a evita supradozarea vezicii și rectului. De aceea, aplicatorul este conceput și executat fără radium în partea lui inferioară.

Pentru a menține aplicatorii de radium la locul în care au fost fixați, vaginul va fi meșat cu comprese, ceea ce va face să crească distanța dintre aplicatorul vaginal și rect.

Când aplicatorii sunt amplasați și vaginul este meșat, debitul la vezică și rect este măsurat, întrucât radiosensibilitatea vezicii și rectului sunt factori care limitează nivelul de doză în pelvis.

Doza și distribuția ei prin metoda Stockholm: doza în iradierea intracavitară este relevantă doar când se face referință la anumite puncte sau planuri ale pelvisului. Radiația aplicatorilor intracavitari descrește rapid în pelvis, fiind scăzută la peretele pelvin. Distribuția dozei este, prin urmare, neomogenă și mult mai ridicată în partea centrală a pelvisului, față de părțile lui laterale (73).

Doza trebuie apreciată în Gy în anumite puncte. Ea poate fi înregistrată în mg-h, numai în condiții geometrice standard; mg-h poate indica creșterea sau descreșterea dozei de iradiere, în funcție de doza de distribuție standardizată.

Pentru calcularea dozei în diversele părți ale pelvisului trebuie cunoscută doza de distribuție în jurul aplicatorilor. În fig. 9.4 și 9.5 sunt prezentate exemple de

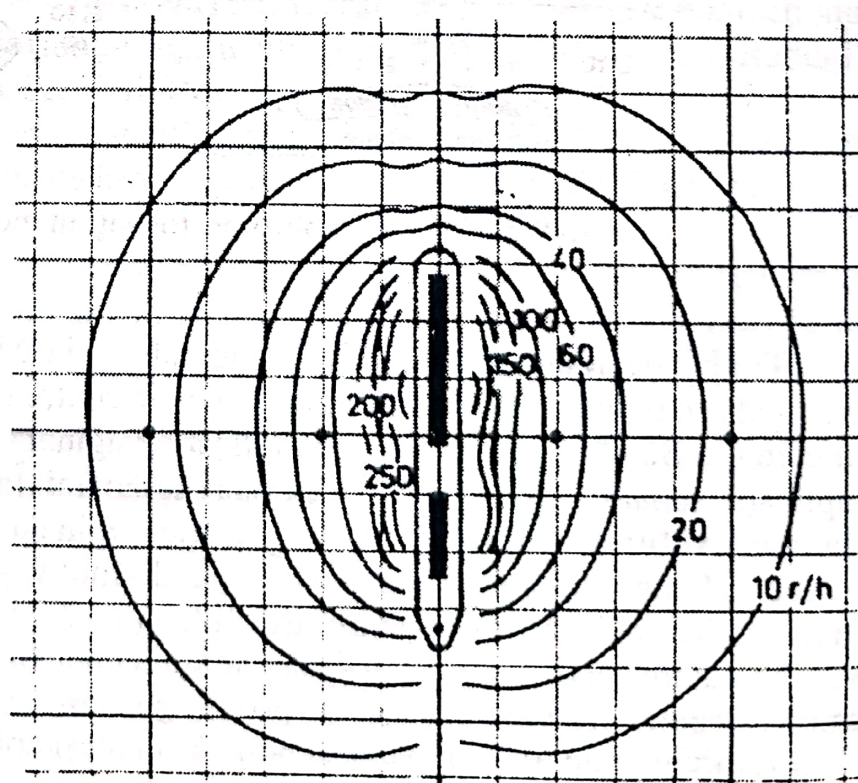


Fig. 9.4.

Distribuția dozei în jurul aplicatorului intrauterin

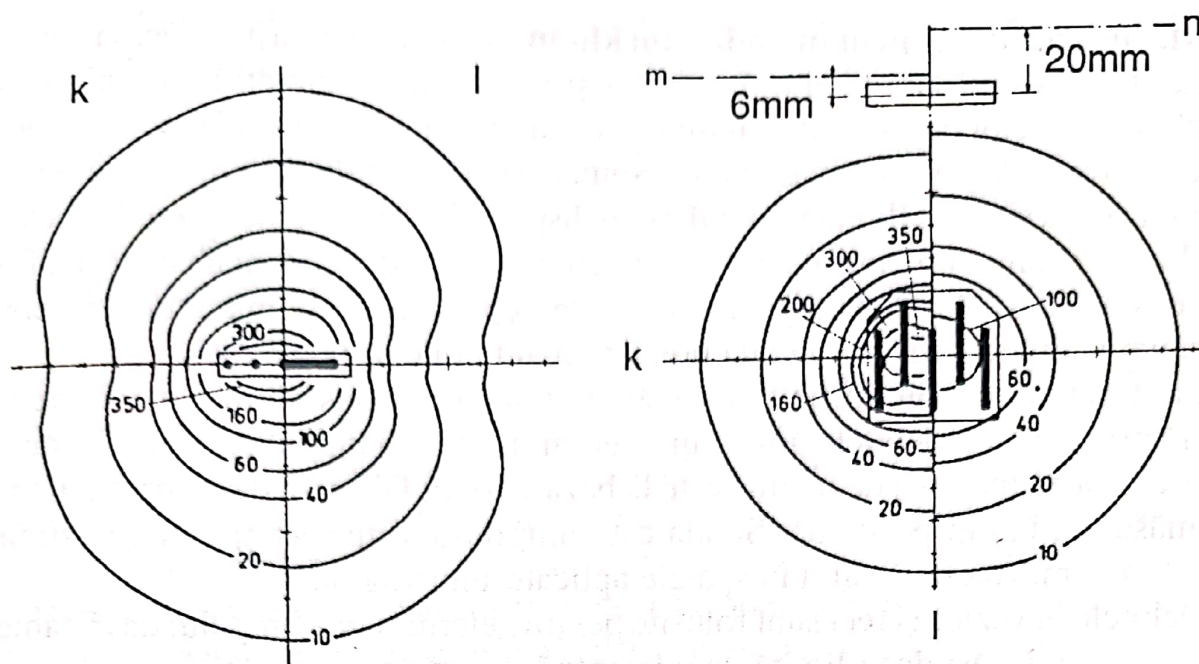


Fig.9.5. Distribuția dozei în jurul aplicatorului vaginal

distribuție a dozei în jurul unui aplicator cu radium intrauterin și vaginal. Doza de distribuție în pelvis poate fi calculată bazându-ne pe doza de distribuție în jurul aplicatorilor și pe situația aplicatorilor în pelvis, verificată prin examinări Roentgen (fig.9.6).

Prin urmare, este esențial să știm că poziția aplicatorilor în pelvis se poate schimba în timpul tratamentului. Pentru a reduce riscul de deplasare accidentală a aplicatorului vaginal, în anumite centre sunt realizate dispozitive speciale pentru a atașa ovoidele vaginale la aplicatorul uterin (67).

Pacienta mișcându-se în pat provoacă o distensie a intestinului, iar meșele se umezesc; este, prin urmare, dificilă determinarea dozei exacte în pelvis.

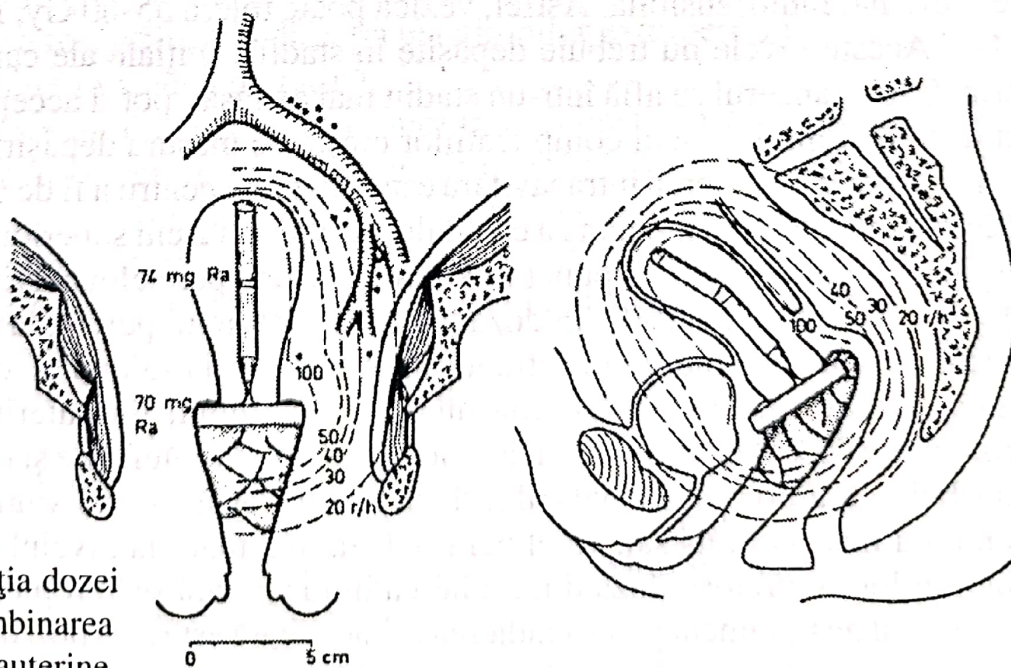


Fig. 9.6. Distribuția dozei în pelvis prin combinarea unei aplicații intrauterine și a uneia vaginale

Măsurarea dozei prin metoda Stockholm: când aplicatorii intracavitari sunt amplasați, se va măsura debitul în vezică și rect cu un dozimetru special; acesta poate fi un detector cu sulfat de cadmiu sau o diodă, dispusă în vârful unei sonde ce poate fi introdusă în vezică sau în rect. Sonda este ușor curbată și diametrul ei este de 5 mm. Scala ei este calibrată în Gy/h fiind disponibile 5 nivele ale dozei. Detectorul de sulfat de cadmiu prezintă câteva inconveniente: este dependent de energie, fiind mai sensibil la fotonii de energie redusă; este dependent de temperatură și trebuie preiradiat înaintea utilizării. Dioda prezintă mai puține dezavantaje.

La măsurarea debitului în vezică sonda dozimetrică este introdusă în vezica urinară prin uretră și debitele dozei sunt determinate de-a lungul peretelui posterior al vezicii. Doza maximă de regulă, este la baza vezicii. Distanța de la meatul uretral este măsurată în cm pe sondă. Sonda este introdusă și în rect și se înregistrează debitul maxim. Acesta se află în spatele aplicatorului vaginal.

Debitele în vezică și rect sunt folosite pentru determinarea timpului de tratament și pentru a nu depăși doza-limită de toleranță în aceste organe.

Măsurătorile debitului în vezică și rect sunt realizate în poziție ginecologică și, prin urmare, nu sunt tocmai reprezentative pentru debitele din aceste organe, în timpul întregului tratament.

Debitul în vezică în poziție de decubit ventral este mai ridicat. Diferența medie este de +12%, cu o variație destul de largă. Debitul rectal, în poziție de supinație, este cu câteva procente mai redus decât debitul în poziție ginecologică.

În timpul întregului tratament, doza măsurată în peretele rectal anterior crește în medie cu 26%. Motivul este umectarea materialului folosit pentru meșarea vaginului pentru creșterea distanței dintre sursele de iradiere și rect.

Țesuturile pelvisului au o rezistență variabilă la iradiere. Peretele uterului tolerează 200-300 Gy, în cazul metodei Stockholm. Fundurile de sac vaginale sunt foarte radiorezistente și pot tolera aproximativ 150 Gy. Mucoasa vezicii și rectului este mult mai radiosensibilă. Astfel, vezica poate tolera 55-60 Gy, iar rectumul 45-50 Gy. Aceste nivele nu trebuie depășite în stadiile inițiale ale cancerului colului uterin. Când cancerul se află într-un stadiu mai avansat, pot fi acceptate la vezică și rect doze mai mari. Riscul complicațiilor crește pe măsura depășirii acestor doze.

Doza pentru iradierea intracavitară este calculată pentru a fi de 65 Gy la punctul A (2cm lateral de linia mediană a canalului cervical și 2 cm superior față de orificiul exterior al colului). Doza la punctul B corespunzând peretelui pelvin variază între 5 și 15 Gy. Aproximativ 65% din doza la nivelul peretelui pelvin, la ganglionii iliaci interni, provine din radiumul intrauterin și 35% de la radiumul vaginal. Doza la vezică este dependentă de poziția uterului. Radiumul intrauterin contribuie cu aproximativ 75% din doza la vezică când uterul este în anteflexie și radiumul vaginal contribuie cu aproximativ 65% din doza rectală. Aplicatorul vaginal la un vagin strâmt, cu mai puțin meșaj, va elibera o doză mai mare la nivelul rectului. În aria ganglionilor obturatori, doza din iradierea intracavitară se apropie de 14 Gy.

Timpul de tratament pentru radierea intracavitară este ales prin metode empirice, în funcție de diferitele tipuri de tumori, situații anatomice diferite, și aplicatori variați, putând fi modificat prin măsurarea debitului la vezică și rect. Timpul de

tratament poate fi ales pentru a elibera doze optime la nivelul vezicii și rectului. Doza la vezică sau la rect în cazul unei singure aplicații intracavitare nu trebuie să depășească 25 Gy.

La stabilirea dozei de iradiere intracavitară trebuie luați în considerare mai mulți factori: mărimea și extinderea tumorii, conformația anatomică și factori sistemici legați de gazdă care influențează nivelul dozei.

Dacă tratamentul prin iradiere este început cu iradierea externă a întregului pelvis, așa cum se întâmplă în cazurile avansate de cancer al colului uterin, iradierea intracavitară complementară, efectuată în general cu o lună mai târziu nu va trebui să contribuie cu mai mult de 20Gy la vezică și/sau rect.

O doză scăzută va fi administrată pacientelor mai în vârstă, tolerând, de obicei, mai dificil iradierea. Alături de vârstă bolile vasculare, bolile de collagen, diabetul și bolile cardiovasculare cresc riscul de lezare al țesuturilor iradiate.

Doza eliberată de aplicatorul vaginal este mai scăzută în procidentă, când sensibilitatea la iradierea peretelui vaginal este crescută. Dacă vaginul este strâmt și meșajul cavității vaginale mic, riscul de apariție al reacțiilor la iradiere la nivelul rectului este crescut, iar doza eliberată de aplicatorul vaginal ar trebui redusă.

O doză crescută eliberată de aplicatorul intrauterin va fi administrată în carcinomul endocervical. Doza vaginală este corespunzător scăzută în acest caz. O doză crescută, eliberată de aplicatorul vaginal, este indicată în cazul unor tumori mari sau extinse în jos către vagin.

Verificarea experimentală a dozei s-a efectuat prin mai multe metode, prin determinarea distribuției dozei exacte în timpul tratamentului intracavitar. O estimare a dozei în punctele critice și țesuturile din pelvis poate fi determinată măsurând doza în vezică și rect. De asemenea, experiența este un ghid foarte important în determinarea timpului de tratament prin această metodă.

Determinarea exactă a distribuției dozei în timpul tratamentului intracavitar s-a efectuat în cursul laparotomiei plasând dozimetre în diferitele părți ale pelvisului. Același procedeu a fost utilizat în disecția ganglionilor extraperitoniali (92). Totuși acesta nu poate fi un procedeu de rutină.

După introducerea dozimetrelor termoluminiscente, cu fluorură de litiu în catetere de teflon, a devenit posibilă determinarea distribuției dozei în funcție de topografia ganglionilor limfatici din pelvis. În venele femurale pot fi inserați permanent serii de detectori separați de spații plumbate, situați într-un cateter de teflon, înaintea tratamentului cu radium, iar poziția dozimetrelor poate fi corelată cu marcasele anatomice. Limfografia și flebografia pot da informații despre poziția dozimetrelor. Studii ale distribuției dozei în pelvis în timpul iradierii intracavitare, au arătat că doza variază între diferitele zone ganglionare limfatice, în funcție de poziția anatomică a uterului, mărimea lui și încărcătura aplicatorului.

În 1970 un studiu efectuat de Joellsson și colab. a arătat că doza variază considerabil între capătul inferior al venei cave și capătul caudal al venei iliace externe. Există de asemenea o variație a distribuției dozei, între latura stângă și cea dreaptă a pelvisului. Cele mai ridicate doze sunt înregistrate în partea cranială a venei iliace externe unde doza medie variază între 8 și 9 Gy pentru două aplicații cu

radium. Distribuția dozei în regiunile ganglionilor limfatici pelvini, în iradierea intracavitară, este scăzută. Valorile medii variază de la câțiva Gy la mai puțin de 1 Gy cu variații largi. Este clar că doza de iradiere pentru ganglioni este mult prea scăzută pentru a avea un efect cancericid, motiv pentru care trebuie completată cu o iradiere externă complementară.

Combinarea distribuției dozei din iradierea intracavitară și iradierea externă. Doza de distribuție în pelvis obținută prin iradierea intracavitară este neomogenă. Doza este mult mai mare în porțiunea centrală a pelvisului decât în porțiunea sa laterală. Poziția uterului și localizarea aplicatorilor pot varia în timpul tratamentului. Sunt mai mulți factori care fac dificilă obținerea unei distribuții ideale a dozei în pelvis. În fig. 9.7 se poate observa o distribuție ideală a dozei în uter și țesuturile înconjurătoare. Studii detaliate ale acestei probleme efectuate în condiții experimentale au arătat că marea majoritate acazurilor sunt departe de ideal (66). Această variație a dozei ar putea fi redusă o dată cu folosirea iradierii externe fără protecție.

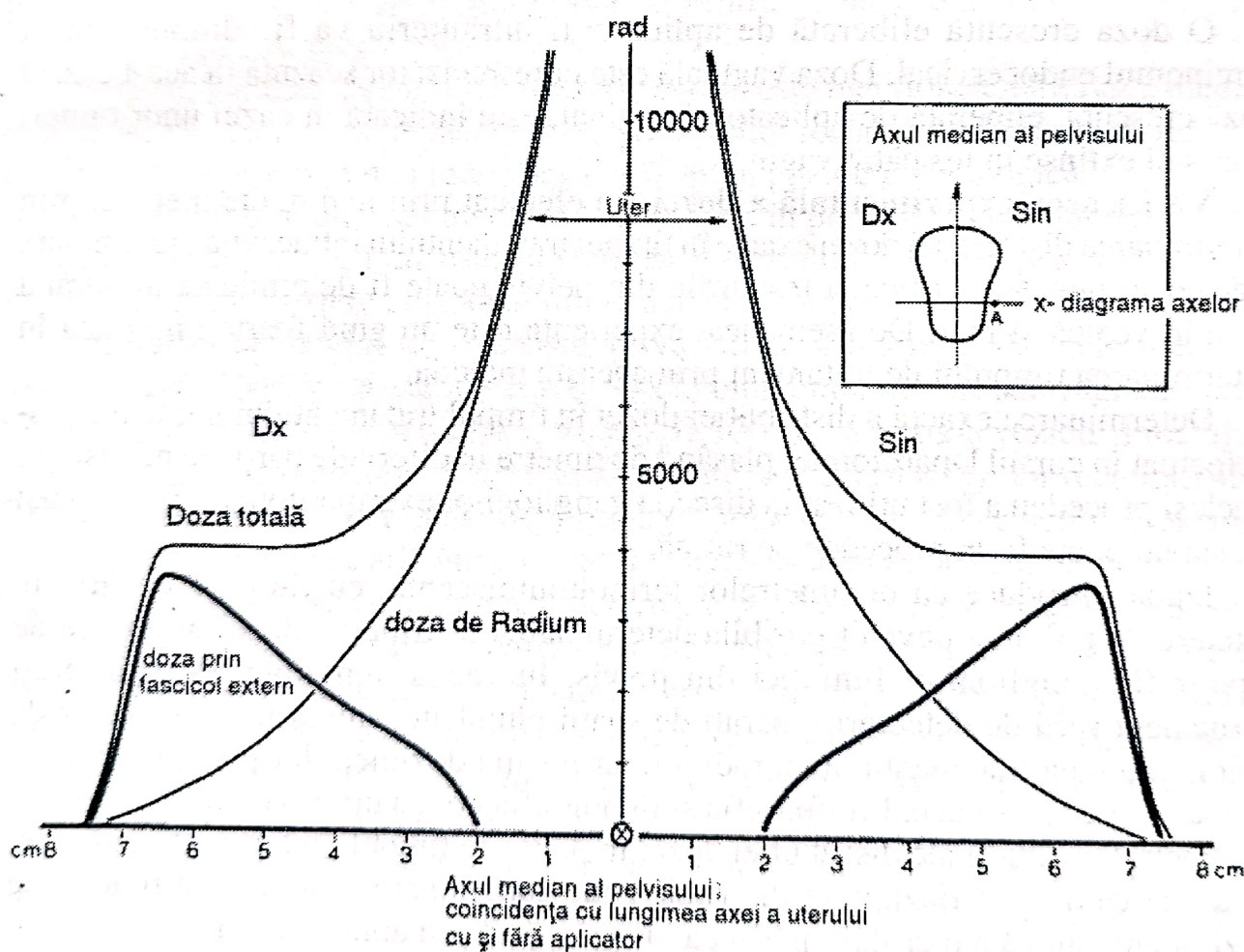


Fig. 9.7. Distribuția ideală a dozei în uter și țesuturile înconjurătoare
(după Johnsson I.E. & Nordberg U.B.)

b. Metoda Paris

Se caracterizează prin utilizarea unei tehnici de iradiere intracavitară continuă, de intensitate redusă (66,67).

Tratamentul cu radium în "metoda Paris" include o aplicație intrauterină și una vaginală. În mod obișnuit sunt realizate concomitent, dar există și posibilitatea folosirii lor separate. Cantitatea de radium utilizată este mai redusă și aplicația durează un timp mai îndelungat sub forma unui singur tratament continuu.

Un tub semiflexibil este folosit ca aplicator intrauterin. Lungimea lui este adaptată mărimii uterului. Aplicatorul este încărcat cu multiple unități de radium. Unitățile de radium sunt de 6,66 mg sau 13,33 mg. Filtrarea corespunde unui mm de platină. Sursele de radium au lungimea de 22 mm și sunt așezate cap la cap cu spații mici între ele (în tandem). Sunt utilizate 2 sau 3 surse de radium și cantitatea totală variază între 13,33 mg și 43 mg, în funcție de numărul de surse utilizate în tandem. Timpul de tratament este de 5 zile sau 120 de ore. În vagin este plasat un colpostat cu doi cilindri de plută care măsoară 30mm în lungime, diametrul exterior fiind de 20 mm și grosimea peretelui de 8 mm. Cilindrii de plută sunt menținuți în fundurile de sac vaginale cu ajutorul unui arc metalic. Când vaginul este mai larg, un al treilea cilindru de plută este așezat între ele.

Cilindrii laterali sunt încărcăți cu 3,33 mg radium, iar cilindru central cu 6,66 mg radium. Filtrarea surselor de radium vaginal este echivalentă cu 1,5 mm platină. Aplicatorii de radium sunt menținuți în poziție prin meșarea vaginului. Doza de radium intrauterin va varia între 1600 și 4650 mg h, cu un timp de tratament de 5 zile. Doza vaginală este în general de 4000 mg h.

Iradierea externă complementară trebuie să înceapă la două zile după tratamentul cu radium. În anumite circumstanțe, ca de exemplu, în cazurile avansate, iradiere externă precede tratamentul cu radium.

c. Metoda Manchester

În această metodă colpostatul folosit în "metoda Paris" a fost transformat într-un sistem rigid al surselor vaginale, în scopul standardizării planului de dozaj. Metoda încearcă să elibereze o doză optimă în punctul A și punctul B, independent de aranjamentul geometric al surselor intracavitare. La aplicația radiumului sunt folosiți un aplicator intrauterin și ovoide vaginale de mărimi variate, în funcție de conformația anatomică.

Pentru încărcarea aplicatorilor sunt utilizate unități de radium de 2,5 mg. Filtrarea radiumului este echivalentă cu 1 mm platină.

Aplicatorul uterin, din cauciuc moale este încărcat cu un număr variat de unități de radium, în funcție de lungimea uterului. Aplicatorii vaginali din cauciuc dur au forme elipsoide cu suprafețe a căror forme urmăresc curba de izodoză a radiumului. Ovoidele sunt separate de un dispozitiv lat de 1 cm sau, dacă vaginul este mai strâmt, de un dispozitiv mai mic. Ovoidele sunt făcute în trei dimensiuni diferite; cel mai mic diametru al ovoidelor este de 2 cm și respectiv, 2,5 și 3 cm. Aplicatorii vaginali similari cu cei intrauterini sunt încărcăți cu un număr variabil de unități de radium, ales în funcție de geometria aplicatorilor pentru a administra o doză precalculată

fixă la punctul A. Debitul în punctul A este de aproximativ 0,57 Gy/h. Timpul total mediu pentru tratament este de 140 de ore, adică aproximativ 80Gy la punctul A

Tratamentul intracavitar este administrat în două ședințe, fiecare cu o durată de 70 de ore, separate de un interval de 4 până la 7 zile. Tratamentul intracavitar este suplimentat de o iradiere externă, administrată părților laterale ale parametrelor și pereților pelvici, cu scopul măririi dozei de iradiere în regiunile laterale ale pelvisului. Tratamentul cu radium aplicat prin metoda Manchester diferă de metoda Stockholm prin faptul că nu este individualizat în funcție de situația clinică și mărimea tumorii. Scopul aranjamentelor surselor este asigurarea unei doze precalculate în anumite puncte și nivele din pelvis.

d. Metoda Creteil

A apărut în cursul anilor 1970 din dorința de a stabili pentru aplicațiile utero-vaginale un sistem de utilizare simplu și practic. La fel ca și metoda Paris, metoda Creteil cuprinde, pe de o parte, reguli de amplasare a materialului radioactiv într-un aplicator care reunește solidaritatea anatomică și manevrarea cu ușurință, fără să afecteze nici imaginile scannerului nici imaginile IMR, și pe de altă parte poate specifica doza, timpul de tratament și determinarea dimensiunilor volumului tratat chiar în momentul aplicației. Aceasta poate fi realizată cu Ir^{192} , Cs^{137} , sau Co^{60} sub rezerva ca sursele să fie cu un diametru mic și flexibile.

Tehnica de aplicație se bazează pe folosirea unui aplicator cervico-vaginal. Este vorba de un mulaj plastic din polivinil (pallavit), realizat prin luarea unei amprente la nivelul fundului de sac vaginal (injectarea unei paste plastice cu priză rapidă - alginat- realizat în poziție ginecologică). El este armat de două tuburi de plastic vectoare și solidarizat de o sondă uterină, construită din material plastic semirigid, prin intermediul unei bande de albuplast care blochează cele trei tuburi. Acest mulaj plastic se adaptează precis contururilor anatomice cervico-vaginale. Astfel el devine inamovibil față de colul uterin de la care a primit amprenta.

Aplicatorul poate fi realizat într-o manieră artizanală.

Cel mai practic este să avem trei mulaje prefabricate ale căror dimensiuni să se adapteze colurilor mici (2,5 cm diametru) colurilor mijlocii (3,5 cm) și colurilor mari (4,5 cm), putând astfel răspunde satisfăcător majorității indicațiilor. Luarea amprente cu alginat presupune o tehnică simplă, rapidă și care aduce importante informații, permițând alegerea aplicatorului oricare ar fi metoda utilizată.

Așezarea sub limita circulară a contururilor laterale ale amprente cervicale a două tuburi de plastic vectoare (unul drept și altul stâng), având un diametru exterior de 7 mm, obturate la extremitatea lor distală, ieșind larg din orificiu vulvar, la extremitatea proximală, permite introducerea a două surse vaginale (fire de Ir^{192} de 0,5 mm diametru, dispuse într-un tub de plastic de 1,6 mm diametrul exterior), situate la 7mm distanță de suprafața externă și laterală a mulajului. Distanțele între extremitățile acestor surse sunt identice pentru rect și vezică. Lungimea lor (v) este egală cu de 0,8 ori diametrul (x) al colului măsurat pe amprenta cervicală. În centrul amprente cervicale este perforat un orificiu; având diametrul suficient de mare el permite intrarea cu ușurință a unei sonde vectoare endouterine semirigidă cu

diametrul exterior de 7 mm și 35 cm lungime. Extremitatea distală este obturată și pătrunde până în fundul cavității uterine; extremitatea sa proximală iese larg din orificiul vulvar. Așezarea acestei sonde vectoare, conținând tubul purtător al firului de Ir^{192} , se va efectua de asemenea manieră încât extremitatea distală a firului se va situa la 0,5 cm de fundul uterin, în timp ce extremitatea sa proximală va depăși planul surselor vaginale cu 0,5 m, dacă diametrul colului măsoară sub 4 cm, și cu 1,5 cm, dacă acesta este mai mare (fig.9.8). De o parte și de alta a limitei supero-anterioară și inferoposterioară al orificiului central al amprente cervicale sunt prinse în materialul plastic două bile de plumb; ele vor servi ca repere pentru dozimetrie.

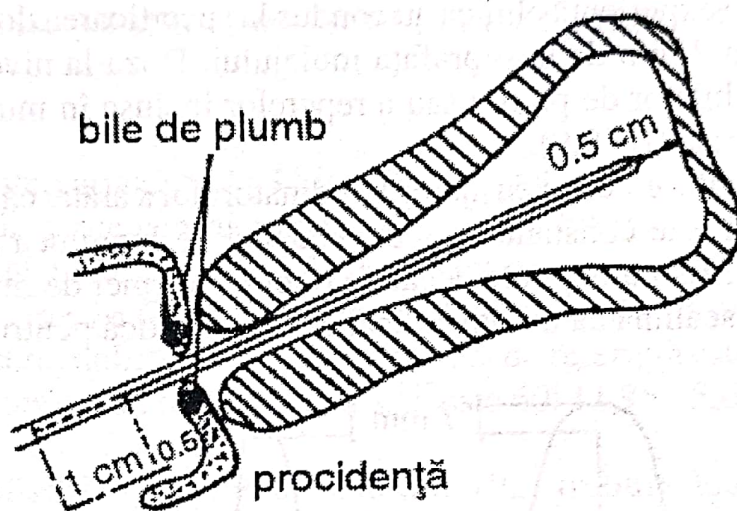


Fig. 9.8. Metoda Créteil: determinarea poziției și lungimii sursei uterine

Configurația aplicatorului este completată cu perforații multiple de 3-4 mm diametru, permițând mucoasei vaginale să hernieze prin orificii și să asigure o menținere stabilă în timpul aplicației. O sondă de spălare este lipită în interiorul mulajului, permițând irigații cotidiene.

Așezarea acestui material de curieterapie se efectuează sub anestezie generală, în poziție ginecologică și după introducerea unei sonde vezicale. După dilatarea endocolului, sonda endouterină (semirigidă) este introdusă până în fundul cavității uterine. Mulajul plastic este înfășurat pe sondă, apoi introdus în cavitatea vaginală în poziție de profil pentru a învinge musculatura pelvisului; așezarea sa în poziție frontală la contactul colului și al fundului uterin se va efectua apoi cu ușurință. Forma sa anatomică în "dop de șampanie" îi asigură o retenție fermă evitând orice deplasare a materialului. Sonda uterină și tuburile vaginale vectoare sunt solidarizate la exteriorul orificiului vulvar cu o bandă de scotch.

Dozimetrie. Controlul dozimetriv se efectuează odată cu aplicația și după aplicație cu ajutorul surselor fictive din plumb. Calculele pe ordinator sunt realizate plecând de la două filme radiografice ortogonale. Izodozele obținute sunt suprapuse, pe de o parte pe filmele ortogonale și pe de altă parte sunt suprapuse pe secțiuni tomografice realizate cu ajutorul scannerului, acestea permițând determinarea dozei la rect și la vezică.

Dozimetria relativă la o aplicație realizată prin metoda Creteil se bazează pe:

- geometria particulară a surselor, descrisă anterior;
- debitul Kerma de referință lineară (sau activitate lineară) uniformă și identică pentru sursele vaginale și uterine care sunt cel mai adesea fie fire de Ir^{192} , fie trenuri de surse mici de Cs^{137} , fie (în anumite condiții) surse mobile;
- o durată de aplicație identică pentru sursele vaginale și uterine.

Respectarea acestor condiții permite obținerea unor doze de referință de debit al dozei (DR), ale cărei dimensiuni sunt proporționale cu dimensiunile colului și uterului și care are forma unei pere, ca în majoritatea celorlalte sisteme utilizate în curieterapia colului uterin.

Numeroși ani de experiență clinică au condus la specificarea dozei pe o izodoză de referință aflată la 7 mm de la suprafața mulajului. Doza la nivelul colului este calculată la nivelul bilelor de plumb sau a reperelor incluse în mulaj, care este de două ori doza prescrisă (fig.9.9).

Un studiu sistematic efectuat cu ajutorul ordinatorului a arătat că valoarea acestei izodoze de referință este constantă și independentă de lungimea și de geometria surselor radioactive. Ea nu depinde decât de debitul Kermei de referință lineară a surselor. Aceasta înseamnă că durata aplicației este identică pentru volumele țintă

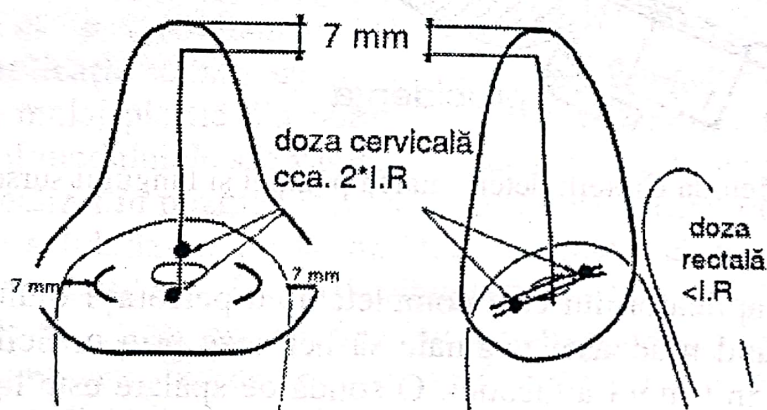


Fig. 9.9. Metoda Créteil: definirea izodozei de referință

mici, mijlocii și mari, sub rezerva respectării stricte a principiilor metodei. Aceasta se datorează faptului că în metoda Creteil dimensiunile volumului tratat sunt variate modificând lungimea și geometria surselor și nealegând clinic o izodoză de referință mai mult sau mai puțin depărtată de dispozitivul radifer și al căror riscuri trebuie apreciate prin estimări ale dozei, uneori complexe.

Convențional, se exprimă valoarea DR a izodozei de referință pentru surse cu debit Kerma de referință lineară (activitate lineară), cu o durată de aplicare de o zi, ceea ce permite aplicații diferite între ele, oricare ar fi doza prescrisă și intensitatea surselor în momentul încărcării lor (tab.9.10).

Pentru surse cu debit al unității de referință Kerma ($\text{Gy h}^{-1} \text{m}^2 \text{cm}^{-1}$), $\text{DR} = 0,46 \text{Gy/h}$ când este vorba de surse de Ir^{192} , Cs^{137} sau Co^{60} .

Pentru a obține valoarea reală a izodozei de referință și pentru a deduce de aici durata tratamentului, este suficient să înmulțim DR cu debitul Kermei de referință

Activitatea lineară a curbelor	Doza de referință (Gy/zi)		cobalt
	iridium 192	cesium 137	
$1 \text{ Gy h}^{-1} \text{ m}^2 \text{ cm}^{-1}$	0,46	0,46	0,46
1 mCi cm^{-1}	1,96	1,34	5,23
$1 \text{ mR h}^{-1} \text{ m}^2 \text{ cm}^{-1}$	4	4	4
$1 \text{ mgRa,eq}(0,5 \text{ mmPt})$			

Tabel 9.10. Metoda Creteil: Valoarea debitului dozei de referință DR, pentru diverse surse (CFMRI - 1983, BCRUM - 1984 și ICRU - 1985)

al surselor utilizate variază de la 32 la $17 \text{ Gy m}^2 \text{ cm}^{-1}$ și corespunde unor durate de aplicație de la 4 la 8 zile pentru o doză prescrisă de 60 Gy.

Exemplu: Calcularea timpului de tratament necesar pentru eliberarea a 60 Gy cu sursă de Cs^{137} de $26 \text{ Gy h}^{-1} \text{ m}^2 \text{ cm}^{-1}$, dispuse conform principiului metodei Creteil. În momentul aplicării, valoarea izodozei de referință este $0,46 \times 26 = 11,96 \text{ Gy/zi}$, iar durata aplicației realizată cu Cs^{137} este $60 : 11,96 = 5,02$ zile = 5 zile și 24 minute.

În cazul utilizării surselor de Iridium 192, trebuie luată în considerare dezintegrarea radionuclidului în timpul aplicației. Utilizând atlasul de izodoze precalculate rezultă că în această situație trebuie adăugate 3 ore, iar durata aplicației devine: 5 zile 3 ore și 24 minute.

Dimensiunile volumului tratat. În afara avantajelor oferite de simplitatea și standardizarea tratamentelor, modul de specificare al dozei adoptate în metoda Creteil, conduce la o izodoză de referință de dimensiuni variabile urmărind geometria surselor dar independentă de doza prescrisă. Altfel spus, fie doza prescrisă de 60 Gy pentru o tumoră T_1, T_{2a} fără invadare ganglionară, sau 25 Gy în cazul asocierii iradierii externe, dimensiunile volumului înconjurat de izodoza de referință numit volum tratat, sunt identice. Ele sunt definite conform raportului nr.38 ICRU 1985 și sunt indicate în fig.9.11.

Ele pot fi evaluate cu ușurință în momentul aplicării, datorită legăturilor anticipate.

Un studiu sistematic efectuat pe calculator a permis demonstrarea faptului că înălțimea izodozei de referință, sau înălțimea tratată h , depinde esențial de lungimea sondei uterine.

Pentru o procidență de 0,5 cm și pentru lungimile obișnuite ale sursei uterine, se poate considera că ea este egală cu de 1,4 ori lungimea sursei (de 1,6 ori pentru sursele mai mici de 3 cm și de 1,2 ori pentru sursele mai mari de 5 cm). La o procidență dată, lungimea sursei uterine nu are decât o mică influență asupra celorlalte dimensiuni ale izodozei de referință. Faptul că suntem obligați să variem procidența de 0,5 la 1,5 cm pentru colurile mari, va crește înălțimea tratată de ordinul a 5%.

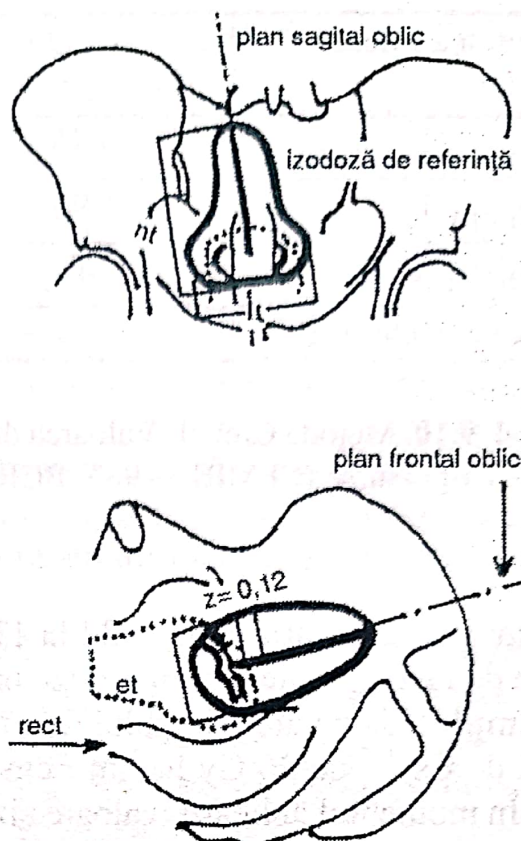


Fig. 9.11.

Dimensiunea volumului tratat definită conform recomandării raportului 38 al ICRU (1985).

Exemplu: calcularea înălțimii volumului tratat cu o sondă uterină cu o lungime activă egală cu 5 cm și două surse vaginale de 2,5 cm dispuse conform principiilor metodei Creteil.

Sursele vaginale de 2,5 cm corespund unui diametru al colului de 3,1 cm și unei procidențe de 0,5 cm. Prin urmare înălțimea tratată este $1,4 \text{ cm} \times 5 \text{ cm} = 7 \text{ cm}$.

Sursele vaginale de 4 cm corespund unui col de 5 cm și deci unei procidențe de 1,5 cm. Înălțimea tratată va crește cu aproximativ 5%, în raport cu situația precedentă, rezultând o înălțime de 7,35 cm.

Lărgimea totală l_t depinde în mod esențial de spațiul dintre sursele vaginale și nu este decât foarte puțin influențată de unghiul făcut de sursa uterină cu planul surselor vaginale. Ea va fi maximă atunci când este măsurată în planul surselor vaginale și diminuează rapid când ne îndepărtăm cu mai mult de 1 cm de acest plan. S-a demonstrat că într-o primă aproximație lărgimea tratată este egală cu distanța separând centrul surselor vaginale mărită cu de 2 ori 1,4 cm, ceea ce nu este altceva decât distanța separând fiecare sursă vaginală de izodoza de referință (101).

Grosimea tratată g_t nu depinde decât foarte puțin de geometria surselor și este maximă într-un plan situat între 0,7-1 cm deasupra planului surselor vaginale, adică în planul colului uterin. Studiul sistematic cu ajutorul computerului și analiza retrospectivă a circa 100 fișe ale bolnavelor tratate au arătat că grosimea tratată este egală cu de 0,45 ori lungimea surselor vaginale, mărită cu 2,9 cm. Ansamblu relațiilor previzionale și principalele caracteristici ale metodei sunt rezumate în tabelul 9.12.

Ele sunt valabile pentru majoritatea aplicațiilor, mai puțin în cazul bolnavelor prezentând un uter anteversat sau retroversat, o anatomie asimetrică sau vagin foarte

Înălțimea tratată (cm)	$1,4 \times \text{lungimea sursei uterine (cm)}$
Lățimea tratată (cm)	$\text{Distanța între sursele vaginale (cm)} + 2 \times 1,4 \text{ cm}$
Grosimea tratată (cm)	$0,45 \times \text{lungimea surselor vaginale (cm)} + 2,9 \text{ cm}$
Doza la col	$= 2 \times \text{doza prescrisă}$
Doza rectală	$< \text{doza prescrisă}$

Tabel 9.12. Metoda Creteil: dozimetrie previzională

strâmt. În aceste cazuri izodozele nu mai au forma unei pere obișnuite și criteriile dozimetrice ale metodei Creteil nu mai sunt valabile.

Dozele la organele critice.

a. Doza la col este evaluată la nivelul bilelor de plumb incluse în mulaj. S-a arătat că ea este de 2 ori doza prescrisă (100).

b. Doza rectală. S-a arătat că doza rectală maximă definită conform recomandărilor raportului 38 ICRU (1985) este totdeauna inferioară sau egală dozei prescrise pe izodoza de referință (100). În momentul în care a apărut scannerul, doza rectală maximă a putut să fie apreciată cu o precizie ridicată, deoarece este cunoscut că există mari variații anatomice de la o bolnavă la alta.

Secțiunile scannerului sunt realizate după injectarea a 60-80 cm³ de aer în rectul pacientei, pentru ameliorarea imaginii, fără a dilata prea mult rectul. Secțiunile realizate de scanner trebuie să fie perpendiculare pe sonda uterină.

Punctul de plecare al secțiunilor este reperat cu ajutorul unei topograme la nivelul intersecției sondei uterine cu planul surselor vaginale. De o parte și de alta a secțiunii alese ca origine sunt realizate o serie de secțiuni alăturate. Ele arată că rectul este mereu vizibil în planul surselor vaginale și cel mai adesea vizibil în planurile situate la 1,5-2 cm deasupra acestui plan. Este suficient să suprapunem distribuțiile dozei corespunzând fiecăreia din secțiuni pentru a aprecia cu precizie valoarea dozei rectale.

Această metodă a permis confirmarea faptului că doza rectală este totdeauna inferioară sau egală dozei prescrise, ceea ce explică absența complicațiilor rectale la bolnavele tratate cu doza de 60 Gy.

c. Doza vezicală - nu poate fi evaluată cu precizie decât suprapunând distribuțiile dozei cu secțiunile scannerului.

d. Doza în punctele trapezului pelvin al lui Fletcher - dacă este necesar, doza va fi evaluată ca și în alte metode, determinând doza la nivelul celor 6 puncte ale trapezului pelvin a lui Fletcher.

Iradierea și supravegherea acestora.

Calcululele fiind efectuate plecând de la volumul țintă ales și situația izodozei de referință fiind controlată, așezarea surselor radioactive este efectuată în camera bolnavului, fie manual, în spatele unor panouri mobile de protecție, fie prin intermediul unui aparat de transfer.

În timpul celor câteva zile de iradiere cu debit redus, supravegherea bolnavei se face printr-un control cotidian asupra bunei funcționări a surselor radioactive, vizualizate prin joncțiunea indexurilor colorate între țesuturile vectoare și tuburile purtătoare de surse. Se recomandă ca bolnava să se mobilizeze prin cameră de mai multe ori pe zi; aceasta este mai ușor când sursele sunt așezate manual. Spălături antiseptice cotidiene sunt realizate cu ajutorul unei sonde prinse în interiorul mulajului.

Scoaterea materialului radioactiv și apoi a suportului se efectuează în majoritatea cazurilor la patul bolnavei fără o pregătire specială.

e. Metoda Institutului Gustave-Roussy

Principiul de bază al metodei este adaptarea de la caz la caz a curieterapiei, a diferitelor sale indicații, asociată sau nu altor metode terapeutice. Pentru a realiza această curieterapie, metoda Institutului Gustave-Roussy se bazează pe utilizarea a patru mijloace: aplicatorul cervico-vaginal (adaptat fidel anatomiei locale și dimensiunilor tumorale), sursele miniaturizate, proiectorul de surse (curietromul) care asigură radioprotecția și o iradiere personalizată pe baza unei dozimetrie în doi timpi pe computer, permițând modularea volumului țintă de la caz la caz.

Pentru stadiile limitate (IB și II proximale) curieterapia precede chirurgia. Scopul este de a pregăti actul chirurgical care o urmează sterilizând celulele tumorale, la nivelul tranșei chirurgicale. Actul chirurgical mai puțin agresiv este ușurat și morbiditatea chirurgicală este diminuată. În general controlul local prin asocierea curieterapiei cu chirurgia este mai bun și rata complicațiilor mai mică.

f. Metoda Saint-Cloud

Această metodă se bazează pe folosirea unui aparat din material plastic (colpostat Delouche comercializat de Cis-Bio-International), vândut într-un plic de plastic, steril, gata de utilizare, cu folosință unică. Un set de trei aplicatori de dimensiuni variate permite adaptarea la situațiile anatomice diferite ale pacientelor. Metoda include un mod de specificare al dozei și calculul timpului de tratament. Un atlas de izodoze precalculate permite calcularea anterioară a dimensiunilor volumului tratat, în cazul în care nu există un computer.

g. Metoda Dijon

Această metodă se bazează pe radioterapia exclusivă utilizată în tratamentul cancerului colului uterin, oricare ar fi gradul de extensie al tumorii. Ea asociază deci, teleradioterapia și plesiocurieterapia inspirându-se din metoda Houston și folosind aplicatorul Fletcher. Principalele linii ale strategiei terapeutice sunt definite în funcție de volumul tumoral clinic și nu în funcție de stadiu.

h. Metodele "after loading"

Ideea inițială care a stat la baza dezvoltării tehnicilor "after loading" pentru tratamentul cu radium al cancerului colului uterin, a fost scăderea riscului de iradiere a personalului.

Cu un sistem de protecție contra iradierii format din plăci de plumb folosite atât de medic, cât și de personalul ajutător, expunerea la iradiere poate fi menținută la un nivel redus. Principalii factori în protecția contra iradierii sunt, alături de plăcile de plumb, efectuarea rapidă a aplicațiilor și menținerea unei distanțe cât mai mari față de aplicatori.

Unul dintre avantajele tehnicilor "*after loading*" este acela că permite creșterea semnificației dozei de distribuție a radiației, calculate în pelvis. Aceasta se poate realiza prin introducerea de aplicatori neradioactivi opaci. Poziția lor este identificată cu ajutorul filmelor radiografice, putând fi modificată pentru a obține, pe cât posibil, cea mai bună distribuție a dozei. Calculul fizic poate fi făcut utilizând aceste filme. Aplicatorii neradioactivi pot totuși, să fie încărcăți cu surse de iradiere de intensitate foarte scăzută, pentru măsurarea dozei la vezică și rect.

Când sunt folosite aceleași distribuții geometrice ale dozei și un debit ca și când am avea aplicatori de radium preîncărcați, nu vor apare probleme de fracționare radiobiologică prin utilizarea acestor tehnici.

Tehnica "*after loading*" cu intensitate scăzută, continuă.

Aplicatorul Fletcher descris mai sus a fost adaptat tehnicilor "*after loading*" cu aceeași geometrie a distribuției dozei ca și în aplicatorul original (42,36).

Aplicatorul este încărcat cu substanță radioactivă, manual după amplasarea lui. Încărcarea poate fi făcută în câteva secunde.

Curietronul este o sursă radioactivă universală "*after loading*", inițial concepută pentru terapia intracavitară ginecologică. Pot fi folosiți diverși aplicatori uterini și vaginali, cum ar fi de exemplu aplicatorii Paris. Aplicatorii sunt încărcăți cu surse de iradiere multiple, fiecare conținând $0,463 \text{ GBq}$ ($12,5 \text{ mCi}$) Cs^{137} , cu dispozitive de distanțare a surselor între ele, confecționate din oțel inoxidabil. Opt surse din aplicatorul uterin corespund la 40 mg Ra^{226} . Un număr variabil de surse sunt amplasate în aplicatorii vaginali. În acest sistem debitul este aproximativ același ca în sistemul Manchester.

Tehnica "*after loading*" cu debit înalt.

Au fost realizate mai multe tipuri de dispozitive pentru a fi folosite în tratamentul cu debit înalt. Majoritatea dispozitivelor dispun de un aplicator intrauterin și doi aplicatori vaginali, ce urmează a fi așezați în fundurile de sac vaginale laterale. Unii aplicatori constau într-o singură tijă intrauterină, transvaginală. Alți aplicatori au fost realizați pentru surse de iradiere oscilantă. La utilizarea acestei tehnici, aplicatorii sunt așezați în uter și vagin, fără sursele de iradiere. După un control efectuat cu ajutorul unui film radiografic, poziția aplicatorilor poate fi corectată și pot fi efectuate calculele distribuției dozei. Acest sistem face necesar ca pacienta să stea în poziție ginecologică în timpul tratamentului, aplicatorii fiind fixați de masa de examinare. Poziția aplicatorilor trebuie să fie stabilă în timpul duratei foarte reduse a tratamentului, pentru a asigura o distribuție adecvată a dozei. Aplicatorii fixați sunt conectați la un sistem de tuburi flexibile legate de seiful ce conține substanța radioactivă și sursele radioactive vor fi atunci deplasate mecanic în aplicatori. Pacienta va sta într-o cameră protejată de iradiere sub supraveghere de la distanță.

Timpul de tratament variază între 5 și 15 minute, tratamentul fiind în general administrat în 4-8 ședințe. Pentru utilizarea acestui tip de tratament au fost utilizate calculări computerizate ale distribuției dozei.

Aparatul Buchler constă într-o singură sursă pentru iradiere scurtă cu doză înaltă, care oscilează în aplicator. Aplicatorul constă într-o sondă confecționată din oțel inoxidabil cu diametrul de 8 mm. În timpul tratamentului mișcarea sursei este verificată și înregistrată prin intermediul unei sonde de măsurare și în același timp, supravegherea continuă a nivelului de iradiere din rect și vezică este efectuată prin intermediul unor sonde dozimetre separate, aflate în aceste organe. Un program pe disc este conceput pentru determinarea distribuției dozei și pentru controlul sursei oscilante. Cele mai frecvent utilizate curbe de izodoze pot fi reproduse cu doar opt discuri.

Cs^{137} cu o încărcare maximă de 148 GBq (4Ci) poate fi utilizat ca o sursă de iradiere oscilantă. Timpul de tratament va fi de 20-30 minute, cu patru aplicații efectuate la interval de 10 zile. Aplicatorul poate fi echipat cu o sursă de Ir^{192} de 185 GBq (5Ci), iar timpul de tratament va fi ceva mai redus.

Cathetronul utilizează o sursă de iradiere de Co^{60} , iar debitul este de aproximativ 150 de ori mai mare față de debitele utilizate în metodele Paris și Manchester. Cathetronul este prevăzut cu o sondă intrauterină încărcată cu 111 până la 200 GBq (2-5,4 Ci) Co^{60} , în funcție de mărimea uterului. Ovoidele vaginale sunt încărcate cu 44 GBq (1,2 Ci) Co^{60} fiecare.

În timpul tratamentelor cu Cathetronul au fost efectuate studii în detaliu, asupra distribuției dozei. În punctul A debitul este de 1,5 Gy/minut. În utilizarea metodelor clasice Paris și Manchester debitul în același punct A este de aproximativ 0,01 Gy/min., iar în metoda Stockholm 0,025 Gy/minut. Au fost utilizate diverse protocoale de fracționare. Tratamentul este administrat în mod obișnuit în 4-6 aplicații. Acest tip de iradiere intracavitară este combinat cu iradierea externă complementară.

O tehnică "after loading" discontinuă a fost concepută la Radiumhemmet pentru a se adapta la tehnica Stockholm.

Aparatul "after loading" Ralstron-20 poate fi conectat la un aplicator Fletcher și poate fi utilizat pentru tehnica "after loading" cu debit înalt. Sursa intrauterină este de 185 GBq (5Ci) Co^{60} , iar cele două surse vaginale au 93 GBq (2,5 Ci) Co^{60} . Săptămânal, zonei periferice a tumorii îi este administrată o doză de 5x8,5 Gy, totalizând 42,5 Gy. Tratamentul este combinat cu iradierea externă. Distribuția dozei pentru iradierea intracavitară și iradierea externă este optimizată de un computer.

În iradierea intracavitară au apărut probleme radiologice complexe, în particular, în cazul radioterapiei intracavitare cu debit înalt, cu surse radioactive puternice în aplicatori, utilizând timpuri de tratament foarte scurte, de ordinul minutelor.(80). Liversage a efectuat mai multe studii asupra a numeroase distribuții ale dozelor. În urma lor, s-a obținut experiență clinică, dar nu sunt încă bine cunoscute efectele de lungă durată ale acestui tip de tratament.

Aceste tehnici sunt încă în studiu și mai multe cunoștințe și experiență sunt necesare pentru evaluarea rezultatelor acestui tip de tratament.

9.3. Iradierea externă.

Principiul de bază al radioterapiei este obținerea unui control tumoral maxim pe de o parte, și reducerea la minimum posibil a complicațiilor, pe de altă parte. Optimizarea tratamentului necesită o atenție deosebită acordată stabilirii volumului tumoral, o alegere adecvată a volumului iradiat, a tehnicilor de iradiere, a dozelor totale adecvate precum și o supraveghere atentă a relației doză-timp.

Eșecul radioterapiei în eradicarea tumorii poate rezulta atât din folosirea unei dozimetrie și a unor concepte de plan de tratament suboptime, dar și datorită altor factori:

– *factori clinici* :

a. eșec în stabilirea precisă a extensiei locale a volumului tumoral, cât și lipsa de definire a extensiei regionale a tumorii în ganglionii limfatici și/sau în alte structuri.

b. eșec în stabilirea bolii metastatice la distanță în momentul stabilirii planului terapeutic.

– *factori fizici și tehnici*:

a. eșec în definirea precisă a volumului tumoral real ce urmează a fi tratat, incluzând o margine de țesut normal înconjurător.

b. plan de tratament inadecvat, cu o distribuție neomogenă a dozei în volumul țintă critic.

c. factori tehnici legați de poziționarea, imobilizarea și reproductibilitatea programelor de tratament zilnice.

d. eșec în verificarea dozimetriei *in vivo*.

9.3.1. Iradierea externă complementară.

Doza de iradiere administrată prin iradierea intracavitară este suficientă pentru tumora locală și pentru regiunile învecinate ale colului, dacă indicația pentru iradiere intracavitară inițială rămâne valabilă. În cazul utilizării iradierii intracavitare inițiale pentru tumori prea mari sau avansate, distribuția dozei va fi nesatisfăcătoare. Totuși, în stadiile precoce ne putem aștepta la o vindecare locală a tumorii. Dacă doza de iradiere pentru părțile laterale ale pelvisului, obținută din iradierea intracavitară este scăzută, trebuie asigurată o iradiere complementară realizată prin iradiere externă.

Iradierea externă s-a făcut la început cu aparatură de ortovoltaj (170-250KV; HVL = 0,5-2,0 mm Cu). Acest tip de iradiere are mai multe dezavantaje. Pentru a obține doze suficient de înalte la pereții pelvini, reacția la iradiere a pielii este foarte mare și constituie un factor limitator al dozei. În aceste condiții doza în profunzime este inadecvată. Un alt dezavantaj este o absorbție crescută a dozei în oasele pelvisului. Distribuția dozei în pelvis este inadecvată în cazul iradierii cu ortovoltaj și ea nu ar trebui să fie folosită în condițiile în care dispunem de iradiere cu megavoltaj care nu are toate aceste dezavantaje. Iradierea externă se poate face cu radiațiile obținute din acceleratorii lineari, betatroane, microtroane sau unități Co^{60} (54).

Se poate folosi tehnica pe câmpuri opuse și întreaga doză este administrată cu ajutorul unui accelerator linear de 1-6 MeV, sau de o unitate Co^{60} , dacă diametrul anteroposterior al pelvisului este mai mic de 23-24 cm. Atunci când iradierea

intracavitară a fost administrată regiunii centrale a pelvisului, aceasta nu se mai poate iradia. În acest caz, un ecran de plumb va fi așezat pe linia mediană a pelvisului când utilizăm două câmpuri opuse anteroposterioare cu dimensiuni de 16/16 cm², care acoperă regiunile ganglionare limfatice ale pelvisului. Dimensiunile ecranului protector sunt de aproximativ 10 cm lungime și 5 cm lățime în zona caudală și 3 cm lățime în zona cranială; grosimea va fi de 6-7 cm.

Doza zilnică variază în funcție de mai mulți factori. Majoritatea pacienților pot primi o doză zilnică de referință, subcutanată de 4 Gy, 5 zile pe săptămână (doza tumorală de aprox. 2,5 Gy). O doză omogenă de 40 Gy poate fi administrată în timp de trei săptămâni. Pentru pacientele vârstnice se recomandă un tratament cu o doză mai redusă. De fapt tehnica cea mai generală utilizată constă într-o doză tumorală de 2 Gy (53). Dacă diametrul pacientei depășește 23-24 cm, doza subcutanată va fi atunci prea mare și nu va mai putea fi utilizată această tehnică de tratament simplă. Aceeași situație se întâlnește când doza administrată pacienților este mai mare de 40 Gy.

O tehnică similară poate fi utilizată la pacientele cu obezitate, la care diametrul pelvisului depășește 23-24 cm, utilizând iradierea cu energie mai înaltă de 18-30 MeV produse de un betatron, micritron sau accelerator linear (53). Utilizând o iradiere cu o energie înaltă pot fi administrați 40 Gy întregului pelvis, fără o doză subcutanată crescută. Doza totală la nivelul pelvisului poate fi de asemenea crescută fără alterarea distribuției dozei.

Utilizând diverse mărimi ale câmpurilor și cu debitul mai sus menționat, majoritatea pacienților nu pot tolera mai mult de 40 Gy în trei săptămâni. Rata complicațiilor apărute crește la depășirea a 50 Gy administrați prin această fracționare. Desigur, poate fi administrată o doză totală mai înaltă dar cu o fracționare modificată și o etalare prelungită.

Iradierea externă a pelvisului poate fi realizată și prin alte aranjamente ale câmpurilor, așa cum ar fi tehnica pe câmpuri multiple. (fig. 9.13., a, b, c).

Poziția câmpurilor opuse se verifică cu ajutorul unor filme radiografice (53). Marginea inferioară a câmpului ar trebui să includă partea superioară a găurii obturatorii. Când tumora se extinde către vagin, un indicator de plumb este așezat în vagin pentru a indica partea inferioară a extensiei tumorale, asigurând astfel corecta poziționare a câmpurilor (53).

9.3.2. Iradierea externă inițială a întregului pelvis.

Așa cum am prezentat anterior, iradierea intracavitară inițială nu asigură o distribuție suficientă a dozei în cazul tumorilor avansate, voluminoase, necrotice sau infectate. În aceste cazuri se folosește iradierea externă inițială a întregului pelvis, înaintea iradierii intracavitare (53).

Aceeași tehnică prezentată la iradierea complementară poate fi utilizată dar fără ecranare cu plumb în regiunea centrală. Sunt folosite câmpuri opuse de aproximativ 16/16 cm² și energia de iradiere este aleasă în funcție de diametrul pelvisului.

Fig. 9.13.

Distribuția dozei în pelvis
prin tehnica pe 4 câmpuri

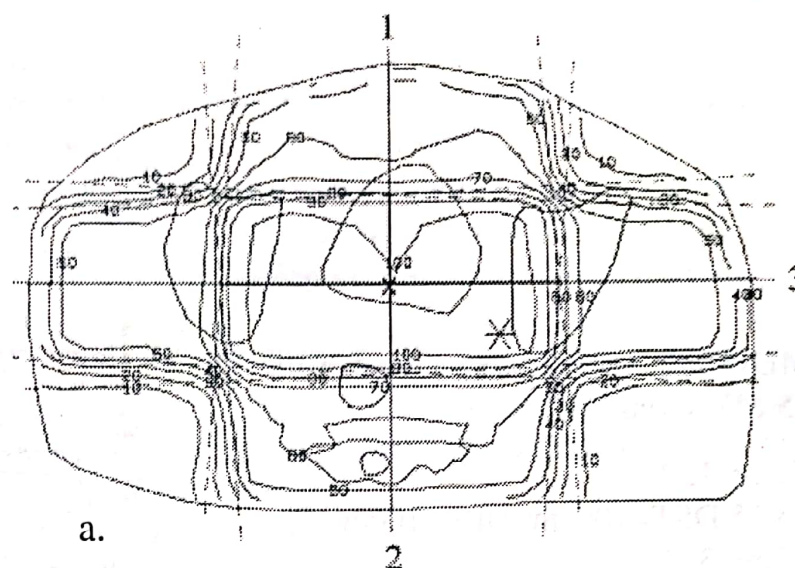
Co^{60}

Câmp 1, 2:

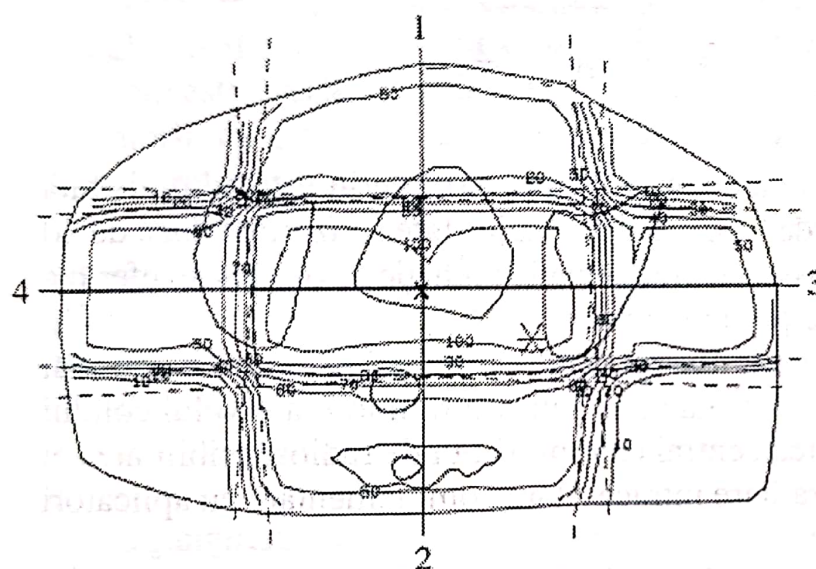
16/15 DST=75cm; DPT=10cm

Câmp 3, 4:

16/8 DST=75cm; DPT=16cm



a.



b.

Câmp 1, 2:

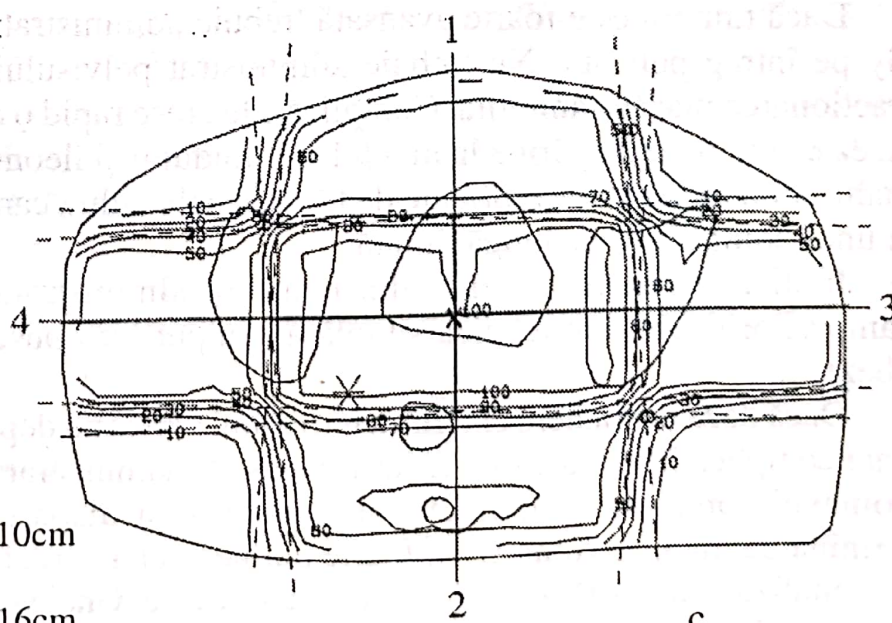
16/15 DST=100cm; DPT=10cm

Câmp 3, 4:

16/8 DST=100cm; DPT=16cm

MD-2;

10 MVfotoni



c.

MD-2;

6 MVfotoni

Câmp 1, 2:

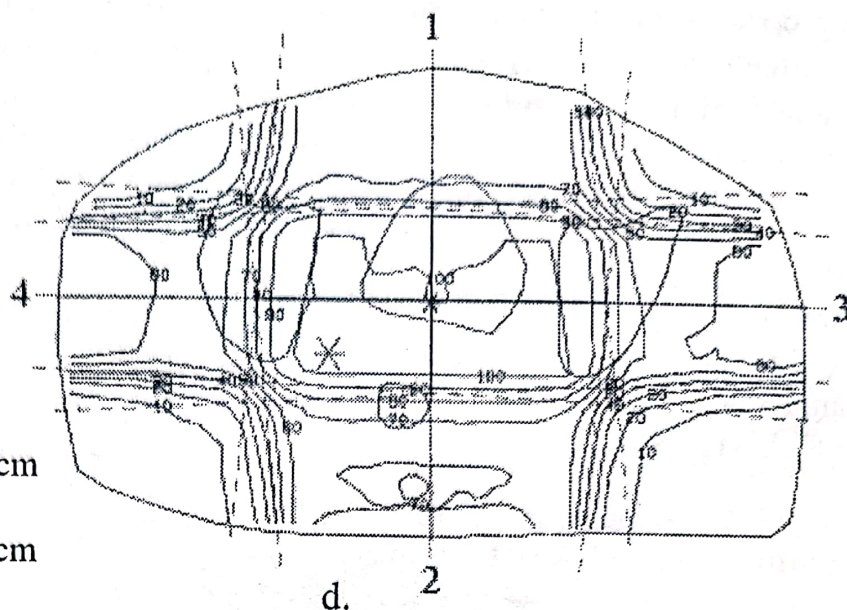
16/15 DST=100cm; DPT=10cm

Câmp 3, 4:

16/8 DST=100cm; DPT=16cm

MEV77;
15 MVfotoni

Câmp 1, 2:
16/15 DST=100cm; DPT=10cm
Câmp 3, 4:
16/8 DST=100cm; DPT=16cm



În cazurile de cancere avansate ale cancerului de col uterin este administrată întregului pelvis o doză omogenă de 40-55 Gy. În majoritatea cazurilor doza de 40 Gy este considerată suficientă, dacă ea este fracționată în funcție de o doză de referință subcutanată, de 3-4 Gy pe zi 5 zile pe săptămână.

La o lună după terminarea iradierii externe a întregului pelvis, tumora ar trebui să-și reducă dimensiunile și poate să rămână un relicvat tumoral la nivelul colului uterin. Pentru a crește doza în partea centrală a tumorii, unde radiosensibilitatea ei este scăzută, va fi administrată o iradiere intracavitară complementară cu aplicatori uterini și vaginali.

În cazurile avansate și în tratamentul curativ doza de toleranță la vezică și rect poate fi depășită, crescând astfel riscul apariției complicațiilor. Trebuie apreciată posibilitatea tratamentului curativ la justa lui valoare, ținând cont de riscul complicațiilor.

Dacă tumora este foarte avansată trebuie administrată o doză mai mare de 40 Gy pe întreg pelvisul. Nu trebuie administrat pelvisului mai mult de 55 Gy cu fracționarea mai sus amintită. Complicațiile cresc rapid o dată cu creșterea dozelor. Aceste complicații apărute la nivelul sigmoidului și ileonului pot fi critice. Dozele înalte sunt, de asemenea, urmate de fibroza pelvisului, care înseamnă un risc crescut al unor complicații de lungă durată.

Iradierea externă a pelvisului poate fi administrată și cu o altă aranjare a câmpurilor decât prin tehnica simplă a câmpurilor opuse în special la pacientele obeze.

Dacă doza de iradiere externă a întregului pelvis nu depășește 40 Gy posibilitatea unor complicații serioase este redusă. Totuși, la administrarea acestei doze pelvisului, bolnavele prezintă diaree. Efectul descrește și dispare la 1-2 săptămâni după terminarea tratamentului. Doar foarte puține paciente (cele mai învârstă) au nevoie de spitalizare, datorită reacțiilor intestinale severe. Unele paciente necesită o nutriție parenterală totală și tratament substitutiv.

9.3.3. Planul de tratament.

Este un proces dinamic care permite individualizarea radioterapiei. Iradierea pacientelor cu cancere ale colului uterin necesită o atenție deosebită față de planul de tratament, dozimetrie, fracționare, cât și asupra multiplelor dispozitive disponibile în practica iradierii oncologice contemporane (filtre, blocarea fasciculelor, dispozitive de imobilizare etc.). Utilizarea planului de tratament computerizat și a tomografiei computerizate, mărește posibilitatea controlului tumoral.

Combinatii ale acestor tehnici pot asigura informații suplimentare, nu numai asupra extensiei tumorii, dar și asupra volumului selectat pentru iradiere. Astfel planul de tratament devine o modalitate științifică, sofisticată, care poate contribui la îmbunătățirea controlului de lungă durată al bolii.

Volumul țintă.

– volumul țintă minimal cuprinde uterul în totalitate, anexele, parametrele, ganglionii iliaci externi, hipogastrici și ganglionii iliaci comuni până la $L_4 - L_5$. Vaginul este iradiat cu o margine de securitate de 4 cm, inferior de extensia vaginală a tumorii, care poate fi determinată clinic și materializată (vizualizată radiologic prin inserția unei granule de argint în submucoasă).

– volumul țintă extins cuprinde vaginul în totalitate în câmpul de iradiere, dacă tumora se extinde în treimea lui inferioară, sau sunt infiltrate spațiile paravaginale și/sau parametrele distal. Radioterapia externă este utilizată și pentru tratamentul extensiilor ganglionare, dovedite prin limfografie sau în urma intervențiilor chirurgicale. În aceste cazuri teritoriile retro-curale și inghinale vor fi iradiate.

Determinarea extensiei superioare a volumului țintă se bazează pe mai multe criterii:

a. ganglionii iliaci externi și primitivi vor fi incluși în totalitate (până la marginea superioară a lui L_4), atunci când există o invazie pelvină distală a parametrului sau a ganglionilor iliaci externi.

b. extensia volumului țintă la ganglionii lombo-aortici (până la marginea superioară a lui D_{12}) este pusă în discuție când ganglionii iliaci externi și/sau ganglionii iliaci primitivi sunt invadați. Lărgimea volumului lombo-aortic tratat este în medie de 8 cm.

În analiza rezultatelor unii autori (Fletcher) divizează în mod arbitrar volumul pelvin în volumul centro-pelvin (col, uter, vagin și parametre proximale) și un volum regional sau distal (parametrele distale, ariile ganglionare iliace externe și primitive).

În majoritatea cazurilor acest volum țintă este iradiat prin patru fascicule ortogonale. Pentru câmpurile anterior și posterior, limitele preconizate sunt:

- limita superioară este situată la L_4-L_5 ;
- limita inferioară include treimea medie a vaginului pentru cancerul colului uterin T_1 , T_2 proximal; treimea inferioară a vaginului (meatul uretral inclus) pentru cancerele colului uterin T_2 distal, T_3 , T_4 . Este necesar să subliniem faptul că vaginul trebuie iradiat în totalitate într-un cancer al colului uterin avansat, chiar dacă extensia tumorală este la nivelul parametrului, fără extensie vaginală concomitentă.
- limitele laterale se întind până la treimea medie a sprâncenei cotiloide.

Pentru diminuarea iradierii la nivelul intestinului subțire, sunt plasate protecții de plumb în cele două unghiuri superioare ale câmpurilor anterior și posterior. Limita internă a acestor protecții se stabilește în funcție de topografia lanțurilor ganglionare pelvine și de rezultatele limfografiei. De asemenea, sunt plasate protecții de plumb și în cele două unghiuri inferioare ale câmpurilor anterior și posterior, pentru a proteja la maximum capul femural. Când această iradiere externă se efectuează după curieterapie, trebuie realizată o protecție mediană, în funcție de volumul deja iradiat prin curieterapie.

Pentru cele două câmpuri laterale limitele sunt:

- limita anterioară este reprezentată de partea anterioară și inferioară a lanțurilor ganglionare iliace externe și marginea posterioară a simfizei pubiene. Această limită este paralelă cu proiecția lanțurilor ganglionare iliace externe și primitive, cu o margine de siguranță de 2 cm, ceea ce realizează adesea un contur cu concavitatea orientată superior, permițând astfel o protecție mai bună a intestinului subțire decât în cazul unei limite rectilini.

- limita posterioară este reprezentată de mijlocul vertebrei S_2 , dar ea va fi adaptată în funcție de situația clinică, cum ar fi de exemplu existența unei invazii la nivelul ligamentelor utero-sacrate.

- limitele superioară și inferioară se mențin strict identice cu cele ale câmpurilor anterior și posterior.

Volumul lombo-aortic, atunci când este cazul, se iradiază prin două câmpuri anterior și posterior. Ele sunt delimitate astfel :

- limita superioară, discul intervertebral $D_{12}-L_1$

- limita inferioară pornește de la limita superioară a volumului pelvin, când iradierea pelvină și lombo-aortică sunt făcute în doi timpi. Dar, de câte ori este posibil, volumele pelvin și lombo-aortic trebuie iradiate în același timp prin două câmpuri mari anterior și posterior, incluzând cele două volume; iradierea pelvină se completează prin două câmpuri laterale.

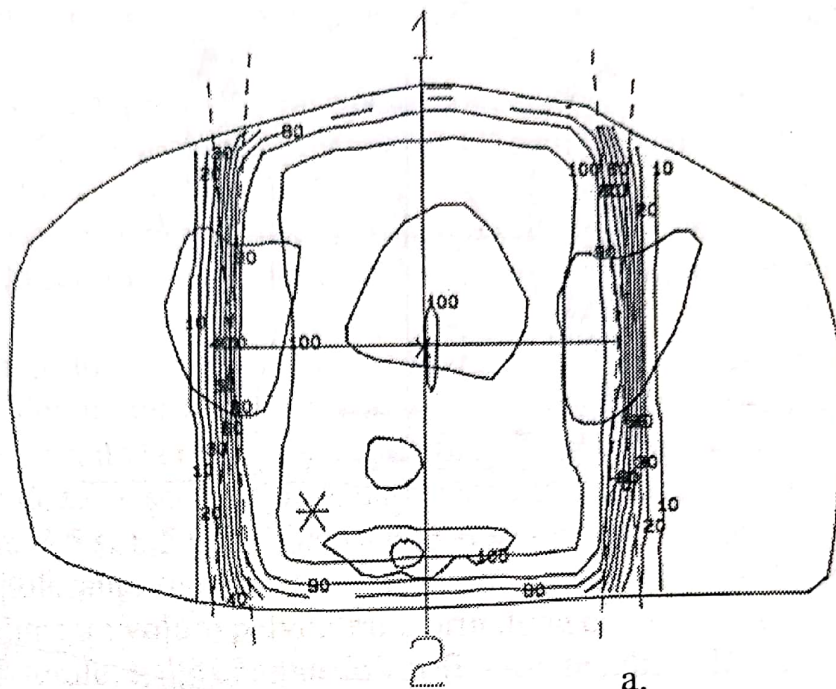
- limitele laterale sunt situate la nivelul extremităților apofizelor transverse lombare.

Energia fasciculelor

Pentru iradierea cancerelor colului uterin sunt utilizate radiații cu energii înalte având în vedere grosimea pelvisului. Utilizarea radiațiilor de energii înalte permit descreșterea dozei de radiație eliberată țesutului periferic normal și realizează în același timp o distribuție mai omogenă a dozei în partea centrală a pelvisului. Profilul dozei pentru două câmpuri paralele anterior și posterior utilizând fascicule de radiație X, de diverse energii este prezentată în fig.9.14.

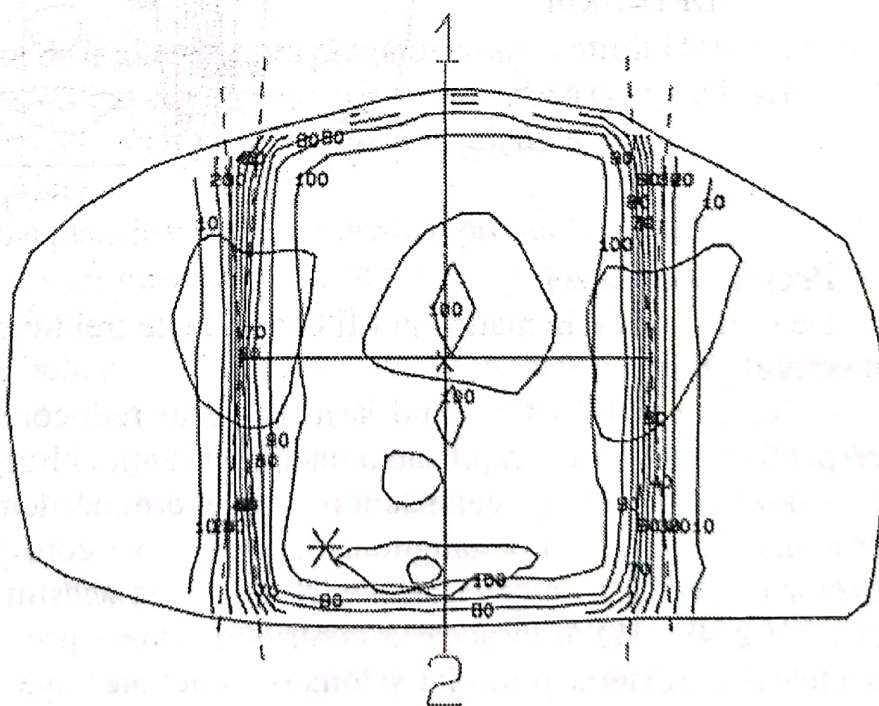
Când sunt utilizate fascicule de fotoni cu energie mai mică (4-6 MV) ar trebui administrată o doză maximă mai mare și în același timp numărul câmpurilor și aranjamentul lor se modifică (tehnica pe patru câmpuri), pentru a obține aceeași doză tumorală în planul mediu și a minimaliza doza la vezică și rect și de asemenea, pentru a evita fibroza subcutanată ce poate apare postiradiere. În felul acesta se poate obține o doză de iradiere adecvată la nivelul colului uterin și al parametrilor.

Fig. 9.14. Distribuția dozei în pelvis prin tehnica pe 2 câmpuri:
anterior și posterior



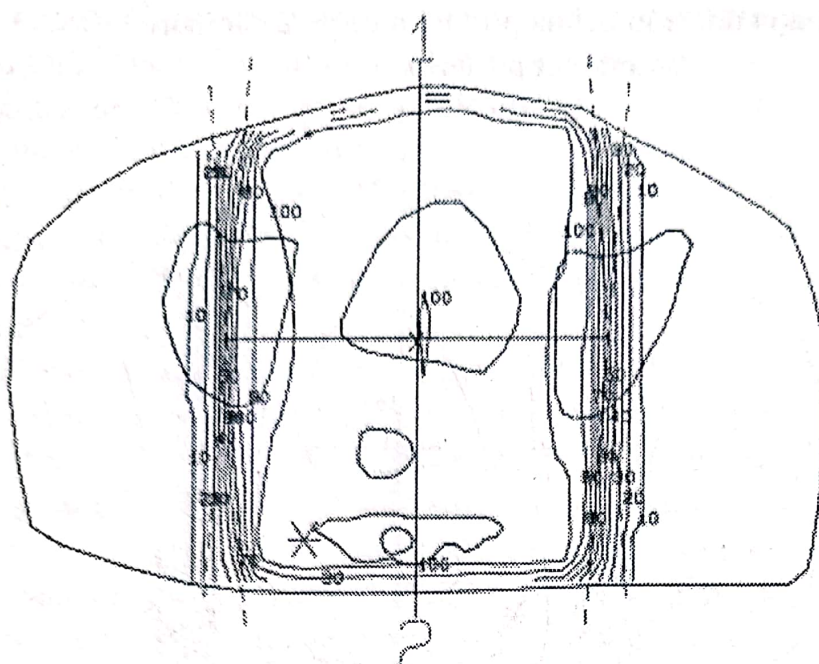
MEV77;
15 MVfotoni

Câmp 1, 2:
16/15 DST=100cm;
DPT=10cm



MD-2 ;
10 MV fotoni

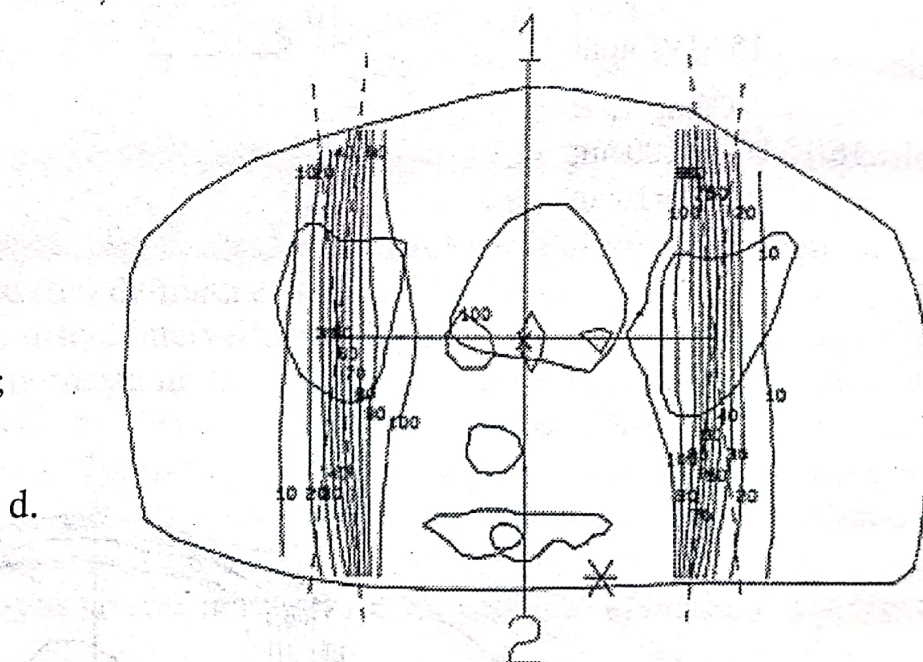
Câmp 1, 2:
16/15 DST=100cm;
DPT=10cm



MD-2 ; 6 MV fotoni
Câmp 1, 2:
16/15 DST=100cm;
DPT=10cm

Co^{60}

Câmp 1, 2:
16/15 DST=75cm;
DPT=10cm



Prescrierea dozei

De o manieră schematică pot fi determinate trei nivele ale dozei în funcție de obiectivul propus :

- doza de 20-30 Gy când se urmărește reducerea volumului tumoral în perspectiva unei curieterapii sau a unei intervenții chirurgicale.
- doza de 40-50 Gy, când sunt tratate determinările neoplazice infraclinice, în particular la nivelul ariilor ganglionare. Aceste doze corespund unei valori inferioare dozelor preconizate în general, pentru atingerea acestui obiectiv. În realitate, s-a convenit a se adăuga la aceasta contribuția dozei prin curieterapie, calculată în punctele iliace externe primitive și lombo-aortice ale trapezului limfatic al lui Fletcher și în punctul pelvin distal al lui Chassagne.
- doză superioară la 50 Gy în cazul unei radioterapii externe singure, cu intenție curativă, care necesită doze de 65-70 Gy. Dozele de la 50-60 Gy sunt încă compatibile cu o contribuție mică prin curieterapie.

Ponderea dozei eliberată prin fiecare din fascicule este variabilă, în funcție de doza totală eliberată și de numărul fasciculelor utilizate. Când volumul țintă este tratat prin două câmpuri anterior și posterior, ponderea este identică pentru cele două fascicule.

Când tratamentul este efectuat prin patru fascicule, ponderea este cel mai adesea $2/5$ prin fasciculul anterior, $2/5$ prin fasciculul posterior și $1/5$ prin fasciculele laterale.

Etalarea și fracționarea

Aceasta variază în funcție de doza totală, numărul de fascicule, statusul biologic al bolnavului, de indicația în raport cu o altă metodă terapeutică, în mod particular cu chirurgia.

Pentru o iradiere pelvină doza săptămânală este cuprinsă între 8,5 și 10 Gy, eliberați în 4-6 ședințe pe săptămână. În cazul iradierii pelvine și lombo-aortice, volumul iradiat este mare, toleranța la iradiere este mai puțin bună și atunci numărul de fracțiuni sunt crescute și doza pe ședință diminuată. Doza săptămânală, în aceste condiții, va fi cuprinsă între 7,5 și 8,5 Gy eliberați în 5-6 ședințe pe săptămână.

Pentru obținerea unei toleranțe maxime volumul țintă va fi iradiat pe fiecare câmp în fiecare ședință. Pentru un volum pelvin tratat prin două câmpuri anterior și posterior și două câmpuri laterale, toate câmpurile vor fi iradiate zilnic. Dacă acest lucru nu este posibil se poate recurge la o soluție intermediară tratând două câmpuri pe zi, ținând cont de timpul de tratament pentru fiecare câmp și de ponderea care îi este atribuită.

Simularea planului de tratament

Planurile de tratament trebuie individualizate și confirmate prin radiografii efectuate pe simulator și corelate cu radiografii de control, efectuate pe masa de iradiere.

Simularea modalităților de iradiere pentru pregătirea sau controlul tratamentului, conduce la utilizarea de fascicule, a căror geometrie este identică cu cea a fasciculelor reale de tratament. Prin urmare, stabilirea inițială a fasciculelor se realizează prin utilizarea de fascicule simulate.

În vederea realizării unui plan de tratament corect, reproductibil cu fiecare ședință de iradiere, mai ales, când este utilizată tehnica pe patru câmpuri, este necesară utilizarea laserului longitudinal și a celor două lasere laterale.

Contururile externe ale bolnavei sunt prelevate în cel puțin trei planuri transverse:

- un contur trecut prin centrul volumului țintă.
- două alte contururi luate în partea superioară și inferioară a acestui volum
- contururi suplimentare sunt uneori necesare, cum ar fi un contur trecând prin centrul volumului lombo-aortic.

Aceste contururi trebuie prelevate cu grijă, unele în raport cu altele, de-a lungul unui contur sagital. Prelevarea contururilor externe poate să fie înlocuită de secțiuni tomografice făcute respectând poziția de tratament, în particular pentru flexia gambei care conduce la angularea bazinului.

Planul de tratament comportă fie două fascicule opuse, fie patru fascicule în unghiuri drepte. El nu necesită un studiu prealabil, dar numai un calcul al distribuțiilor dozei permite să se verifice omogenitatea dozei în volumul țintă. Când sunt observate

variații de grosime mai mari de 2 cm între diferitele cupe, variațiile dozei pe care le antrenează în volumul țintă trebuie să fie estimate și corectate printr-un filtru compensator sau printr-o suplimentare a dozei pe regiunile insuficient iradiate. Aceste corecții sunt cu atât mai necesare cu cât energia fotonilor utilizată este mai scăzută.

Când sunt utilizate numai două fascicule opuse ele trebuie să fie egal ponderate și doza este calculată la jumătatea volumului țintă ca să nu supradoză țesuturile sănătoase aflate la distanță de centrul volumului țintă. Când patru fascicule sunt utilizate, doza trebuie să fie specificată în punctul de intersecție al fasciculelor (după recomandările ICRU), fiind necesară adaptarea ponderei între fasciculul anterior și posterior când punctul de intersecție a fasciculelor nu este la jumătatea grosimii volumului țintă. Când suprafața cutanată a fasciculelor laterale este oblică în raport cu axa acestor fascicule, utilizarea filtrelor până permite omogenizarea distribuției dozei în volumul țintă.

Avantajele unei singure poziții decubit (dorsal sau ventral) sau unei poziții alternante, variază de la un pacient la altul. Dacă este clar că decubitul ventral deplasează ansele intestinului subțire superior, scoțându-le astfel din câmpul de iradiere, el antrenează de asemeni o instabilitate posturală la pacientele obeze. Această poziție de decubit ventral este indicată când există o extensie a procesului tumoral la ligamentele utero-sacrate în vederea includerii pelvisului posterior până la sacrum. Stabilirea câmpurilor laterale este atunci ușurată, este facilitată și absența compresiunii planurilor fesiere permite evitarea întretăierii câmpului posterior și a câmpurilor laterale la nivelul șanțului fesier. În marea majoritate a cazurilor o singură poziție de tratament (decubit dorsal) este utilizată. Reproducibilitatea balisticii fasciculelor este evident mai bună decât în cazul alternării celor două poziții de decubit ventral și dorsal.

La pacientele obeze o compresie abdominală poate să devină utilă reducând diametrul la o valoare definitivă, o dată pentru totdeauna.

Confecționarea protecțiilor focalizate, vizualizate pe o placă de plexiglas aduce o ameliorare a preciziei, a reproducibilității și a rapidității poziționării bolnavului.

Supravegherea în cursul iradierii externe

Pacienta va fi examinată în fiecare săptămână. Dacă uterul este prezent, un cateter endocervical va menține permeabilitatea canalului cervical și se va facilita evacuarea secrețiilor intrauterine. Se vor nota modificările clinice constatate în cursul tratamentului. Simptomatologia acută apărută în urma iradierii va fi redusă prin medicație simptomatică a tulburărilor digestive. Dușuri vaginale cu antiseptice vor fi efectuate de două sau de trei ori pe săptămână, sau mai mult în funcție de simptomatologie. Un regim alimentar sărac în reziduu este recomandat când volumul tratat este extins dincolo de pelvis, și este prescris în mod sistematic 4 zile înainte și după curieterapie.

8.4. Asocierea radio-chirurgicală în tratamentul cancerului colului uterin

Cel care a efectuat primele histerectomii totale lărgite pe cale abdominală, pentru cancer, a fost Freund în 1878. Autorul părăsește metoda datorită numărului mare de decese, dar în 1895 Ries și în 1896 Clark, reiau această tehnică după introducerea asepsiei.

În 1898, E. Wertheim la Viena și I.L.Faure la Paris, doi mari chirurghi ginecologi ai epocii respective fondează tehnica operației histerectomia totală lărgită.

În 1897, Thoma Ionescu, publică la noi primele rezultate după histerectomia totală lărgită.

La Congresul Internațional de Chirurgie și Ginecologie de la Roma din 1902, Wertheim și Thoma Ionescu sistematizează prin rapoartele lor, principiile ce vor sta la baza acestei intervenții.

În 1902, Thoma Ionescu delimitează cazurile operabile (stadiu I și II), de cele inoperabile (stadiul III și IV), întrevăzând clasificarea stadială a cancerului colului uterin care va fi realizată în 1938.

La congresul internațional din 1926 de la Roma, Regaud prezintă rezultatele unei noi metode terapeutice: curieterapia cu riscuri imediate minime.

La noi în țară I. Jovin și Severeanu sunt promotorii aplicării curieterapiei în cancerul colului uterin.

Radiumterapia poate steriliza într-un număr foarte mare de cazuri colul tumoral, parametrele, vaginul, dar lasă nesterilizate integral adenopatiile canceroase.

Tratamentul asociat a fost recomandat pentru prima oară de Moud în 1922 în Franța și Dannrenther în 1924 în SUA. Ulterior, sunt publicate studiile efectuate între anii 1940-1950 la Royal Prince Alfred Hospital de către Sir Herbert Schlink. Au fost tratate 183 de paciente suferind de cancer al colului uterin, cu radium intracavitar preoperator (7000 mg h) urmate de histerectomie totală aplicată șase săptămâni mai târziu (121). Rata de operabilitate a fost de 61%, iar rata de supraviețuire la cinci ani de 62%.

La noi în țară un rol deosebit în introducerea și consolidarea tratamentului asociat radio-chirurgical l-au avut Institutele Oncologice din București și Cluj.

Unul dintre argumentele în favoarea tratamentului combinat a fost procentajul relativ ridicat de celule tumorale reziduale găsite la examenul histopatologic, la nivelul colului uterin după iradierea intracavitară. În 1960 Kurrle a găsit celule tumorale la 36% din 235 de paciente tratate cu radium și radiații X. Doi ani mai târziu, în 1962, S. Weeney și Douglas au relatat o incidență de 30% după tratarea a 102 paciente, cu radium și raze X. Studii recente au prezentat procente de celule tumorale reziduale între 10 și 20 %, la 4 până la 8 săptămâni după iradierea intracavitară. Viabilitatea acestor celule reziduale nu este cunoscută.

Stallworthy a studiat evoluția tratamentului combinat și a introdus iradierea intracavitară preoperatorie urmată la 6-8 săptămâni de chirurgie radicală, ca tratament inițial pentru stadiile I și II ale cancerului colului uterin. El a subliniat cei trei factori importanți pe care se bazează tratamentul combinat :

- incidența ridicată a celulelor tumorale reziduale (30-52,2%) la nivelul colului uterin, la 4-6 săptămâni după iradierea aplicată prin diferite tehnici.

- ganglionii limfatici pelvini sunt un loc mult mai important din punct de vedere prognostic, pentru metastazare, decât parametrele.

- întreg câmpul de risc trebuie să fie tratat, întrucât supraviețuirea este legată de extensia bolii la prezentare.

La Norwegian Radium Hospital, Schjott-Rivers a introdus așa numita histerectomie simplă profilactică după radioterapie. Scopul a fost prevenirea

recidivelor locale și îndepărtarea carcinoamelor radiorezistente. Ideea lui Schjott-Rivers de includere a histerectomiei a fost reluată în 1975 la M.D.Anderson Hospital de Nelson, Fletcher și Whorton. Acești autori au subliniat importanța cunoașterii creșterii tumorale pentru evaluarea preterapeutică, care poate identifica pacienta ce prezintă o probabilitate mai mare de dezvoltare a recidivei centrale. Leziunile în formă de butoiăș, tumorile hipoxice și anoxice, cât și carcinoamele care se extind în segmentul uterin inferior, aparțin acestei categorii. Potențialul pentru recidive centrale poate fi eliminat prin realizarea unei histerectomii extrafasciale, după o doză de iradiere externă și intracavitară, mai degrabă redusă decât radicală.

S-au făcut mai multe studii, chiar nerandomizate, al căror scop a fost compararea tratamentului combinat, față de radioterapia singură sau chirurgia singură. Cel mai important studiu comparativ propus de Kottmeir a fost realizat la Radiumhemmet, Stockholm. Scopul studiului a fost să demonstreze că prognosticul în cadrul stadiilor precoce ale cancerului colului uterin a fost mai puțin favorabil la femeile tinere. Paciente având grupe de vârstă între 22 și 44 de ani au fost randomizate în două grupe, primul cu tratament radioterapi unic, intracavitar și extern, iar al doilea grup cu tratament combinat radioterapic și chirurgical. Au fost incluse doar stadiile Ib și IIa. Grupul care a primit tratamentul combinat număra 132 de paciente, iar grupul care a primit numai radioterapie, 178 de paciente. Supraviețuirea la 5 ani pentru stadiul Ib a fost de 89,9%, utilizând tratamentul combinat și de 83,5% în cazul folosirii tratamentului iradiant. La pacientele cu stadiul IIa, supraviețuirea a fost de 76,8% și respectiv 62,3%. Diferența observată între cele două grupe a fost considerată semnificativă ($0,01 < p < 0,05$). A fost concludent faptul că chirurgia radicală are un loc bine definit în tratamentul femeilor tinere cu cancer al colului uterin. Dacă este necesară menținerea funcției ovariene, se recomandă ca tratament inițial chirurgia radicală singură.

Una dintre problemele care s-a pus la seriile de paciente, tratate doar prin chirurgie radicală sau prin chirurgie combinată cu iradiere intracavitară, a fost necesitatea reală a administrării iradierii externe complementare tuturor pacientelor care au prezentat postoperator metastaze ganglionare diagnosticate prin examen histopatologic. Aparatele și tehnicile de megavoltaj fac posibile eliberarea dozelor cancericide părților externe a parametrelor și pereților pelvini. Dacă s-a administrat o iradiere preoperatorie, partea centrală a pelvisului trebuie să fie protejată în funcție de doza calculată primită prin iradierea intracavitară. Asupra eficienței radioterapiei adjuvante, specialiștii în domeniu au păreri diferite.

Unele studii prezentate în literatura de specialitate indică o variație a incidenței metastazelor ganglionare de la 8,5% la 30,2% la mai multe serii de paciente, totalizând 1365 de cazuri. Una dintre publicații a relatat realizarea disecției seriate a ganglionilor limfatici, remarcând o frecvență a metastazelor ganglionare de 30,2% (140). Într-o serie de 498 de cazuri prezența combinată a tumorilor reziduale și a metastazelor ganglionare a avut cel mai slab prognostic, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de doar 35% în comparație cu 83,5% pentru loturile celorlalte serii.

Examinarea histologică meticuloasă este justificată, întrucât crește numărul ganglionilor pozitivi detectați. S-a remarcat valoarea reală a folosirii limfografiei

intraoperatorii pentru aprecierea radicalității disecției ganglionare. Într-un studiu de 300 de cazuri de carcinoame ale colului uterin, tratate cu radium intracavitar și control limfografic, au fost detectate metastaze ganglionare la 25% din cazuri (72).

În Raportul Anual publicat în 1988, la Radiumhemmet Stockholm, dintr-un total de 2989 de cazuri de cancer al colului uterin stadiul Ib (17,8%), tratate cu chirurgie radicală, au fost găsite 533 de cazuri cu metastaze ganglionare limfatice. Supraviețuirea la 5 ani în grupul cu metastaze a fost de 53,8%, față de 83,1% pentru 2456 de paciente, care nu au prezentat invazie ganglionară. Observații similare au fost făcute asupra a 5581 de cazuri cu leziuni aflate în stadiul IIa: pentru 142 de paciente cu metastaze ganglionare limfatice supraviețuirea la 5 ani a fost de 45,1%, față de 74,3% pentru 409 paciente cu ganglioni negativi.

Incidența invaziei ganglionare nu este importantă doar pentru prognostic. Atât locul, cât și numărul grupelor de ganglioni limfatici invadați influențează categoric rata de supraviețuire la 5 ani. Într-o serie de 537 de paciente cu cancer al colului uterin stadiul Ib, tratate între 1960-1966, (81) 15,1% au avut unul sau mai multe grupuri ganglionare cu metastaze la examinarea histologică de rutină. În cazurile cu metastaze deasupra bifurcației aortice și iliace comune, supraviețuirea a fost doar de 33,3% față de 41% pentru cazurile cu invazia ganglionilor situați sub bifurcația arterelor iliace comune (109).

Dacă doar unul sau două grupuri de ganglioni au fost invadate, rata de supraviețuire la cinci ani a fost de 60%, față de 20% în cazurile în care invazia a interesat trei sau mai multe grupuri ganglionare. Într-un studiu similar care a cuprins 562 de paciente cu carcinoame celulare scuamoase stadiul Ib, tratate între anii 1967-1972, s-au confirmat observațiile relatate mai sus (84). Alți autori (Terada, Morley și Roberts) în 1988 au subliniat faptul că una dintre variabilele cele mai semnificative pentru cancerul colului uterin este o invazie masivă a ganglionilor limfatici.

După opinia mai multor autori, este indicată restrângerea radioterapiei externe la grupele de paciente cu leziuni cunoscute a fi cu prognostic rezervat:

- tumori “în butoiăș”
- tumori necrotice, hipoxice sau anoxice
- tumori cu semne clare de invazie limfo-vasculară
- mai mult de patru ganglioni limfatici reziduali în pelvis
- invazia ganglionilor limfatici situați deasupra bifurcației arterei iliace comune (necesitând iradiere pe câmpuri extinse).
- metastaze care penetrează capsula ganglionilor limfatici
- tumori cu histologie specială, cum ar fi carcinomul adeno-scuamos, carcinomul cu celule clare sau apudoamele.

Rezultatele mai multor studii efectuate pe serii mari de bolnave cu cancer al colului uterin stadiul Ib tratate la Norwegian Radium Hospital în ultimii 30 de ani, au arătat că nu trebuie efectuată nici o încercare de îndepărtare a metastazelor ganglionare în condițiile în care acestea sunt confluențe și aderente la principalele vase pelvine. În aceste cazuri iradierea cu megavoltaj va asigura în cel mai bun caz o paliativă, dar niciodată vindecarea.

Revăzând literatura de specialitate reiese clar necesitatea individualizării tratamentului, caracteristică proeminentă în conduita terapeutică a cancerului colului uterin. În cancerul colului uterin sunt disponibile trei modalități principale terapeutice:

- chirurgie
- asociere radio-chirurgicală
- radioterapie

În stadiile I și II este posibilă cunoașterea unor factori ce influențează alegerea tratamentului :

a. vârsta și dorința de a păstra funcția ovariană. Femeile tinere trebuie tratate prin intervenție chirurgicală.

b. mărimea tumorii - tumorile mici pot fi bine tratate prin intervenție chirurgicală inițială, chiar la femeile în vârstă. Anumite contraindicații medicale pentru intervenția chirurgicală trebuie luate în considerație.

c. mărimea și localizarea tumorii primare - o tumoră mare și/sau leziune endocervicală trebuie tratată prin iradiere intracavitară, urmată de intervenție chirurgicală.

d. histologie - adenocarcinoamele, leziunile adenoscuamoase și carcinoamele cu celule clare trebuie tratate chirurgical sau prin tratament combinat. Chimioterapia adjuvantă trebuie utilizată în carcinoamele cu celule mici și în special în apudome. Ele dau metastaze la distanță, chiar în cazul în care tumora primară este foarte mică.

Din anul 1953, Institutul Oncologic București a preconizat o asociere sistematică a tratamentului radiologic cu cel chirurgical în cancerul colului uterin, respectând limitele fiziopatologice admise pentru fiecare metodă în parte. În cadrul acestei asocieri terapeutice, chirurgia radicală practică la IOB reprezintă o secvență postradioterapică, ale cărei principii au fost bine conturate în cadrul experienței Institutului.

Lucrările efectuate în Institut privind eficiența asocierii terapeutice radio-chirurgicale în cancerul colului uterin au arătat, că cele două metode, folosite în exclusivitate, dau rezultate mult mai slabe decât în asociere (tab.9.15)

Stadiul bolii	Tratament exclusiv radiant - % vindecări la 5 ani	Tratament exclusiv chirurgical - % vindecări la 5 ani	Tratament exclusiv radio- chirurgical - % vindecări la 5 ani
I	76,9	73,7	89,3
II	60	40	75,3
III	30	-	40

Tab.9.15. Rezultatele tratamentului cancerului colului uterin în IOB

Primele studii care au arătat eficiența asocierii radio-chirurgicale, la noi în țară, au fost efectuate de Amza Jianu și Ion Jovin la spitalul Filantropia din București.

Astăzi radioterapia cu energie înaltă, poate controla cu succes chiar și adenopatia regională, inclusiv zona ganglionară posterioară (hipogastrică, promontoriană, presacrată), care din motive fiziopatologice nu poate fi abordată chirurgical.

Aceste circumstanțe au provocat o decădere dramatică a vechilor tehnici chirurgicale hiperlărgite preconizate de Thoma Ionescu (1986), Brenier (1951), Brunschwig (1955), Magara (1964). Acești autori practicau exereza totală a țesutului conjunctiv pelvian, o limfadenectomie excesivă și exereza plexurilor nervoase hipogastrice. Consecința acestei intervenții a fost o discutabilă salvare a bolnavelor de cancer, dar în schimb o indiscutabilă condamnare la moarte prematură prin sechelele grave, pelvis pietrificat, vezică și anus neurogene, fistule, hidronefroze, insuficiențe renale grave, elefantiazisul extremităților pelvine cu impotență funcțională etc.

În condițiile radioterapiei moderne cu energie înaltă, operația preconizată de Ernest Wertheim (1898) și introdusă în școala chirurgicală românească de către Amza Jianu, îndeplinește condițiile radicalității, cu excepția limfadenectomiei de principiu. Wertheim nu practica limfadenectomia primei stații limfoganglionare, limitându-se doar la extirparea de necesitate a ganglionilor vizibili sau palpabili.

Prin operația Wertheim, în afară de uter, anexe și jumătatea superioară a vaginului, se extirpau parametrele și paracolposul în jumătatea lor juxtauterovaginală, precum și ligamentele utero-sacrate în jumătatea lor juxtacervicală.

Pentru a crește valoarea radicalității operației Wertheim, Institutul Oncologic București (I. Pestroșanu, I. Chiricuță, Al. Treistioleanu, V. Mudric, T. Suciuc) a preconizat în plus, o limfadenectomie sistematică interesând numai prima stație ganglionară, formată din grupa ganglionară iliacă externă, iliacă internă, până la bifurcația iliacă primitivă și a fosei obturatorii. Astfel, se extirpă și primul ganglion hipogastric de la bifurcația vaselor iliace (Cuneo-Marcille). Ganglionul inconstant Lucas-Championniere, sistematic îndepărtat și de Wertheim, este ridicat o dată cu pediculul supraureteral.

Această intervenție chirurgicală, efectuată la 4-6 săptămâni după radioterapie, realizează o radicalitate fiziologică, putând fi practică la marea majoritate a bolnavelor, dând cele mai bune rezultate posibile atât oncologic, cât și fiziologic.

Preiradierea reduce riscul recidivelor postoperatorii, precum și septicitatea sferei pelvine. Aceste avantaje permit o intervenție radicală mai fiziologică, conservând integral funcția uretero-vezicală. Pe de altă parte examenul histologic al piesei operatorii, corect efectuat în raport cu proveniența anatomo-topografică a fragmentelor prelevate, poate preciza sediul tumoral nesterilizat, putându-se institui o radioterapie țintită suplimentară, mai ales dacă intraoperator locul suspect a fost marcat cu repere radioopace.

Tratamentul asociat radio-chirurgical se practică în IOB și IOC, cu foarte bune rezultate în toate stadiile curabile - I, II și stadiile III reconvertite și devenite operabile.

În cancerul intraepitelial este justificată o intervenție economică tip conizație, amputație cervicală sau histerectomie totală simplă, fără asociere radioterapică,

deoarece diseminarea procesului malign prin limfatice nu are loc datorită integrității stratului epitelial bazal. În schimb bolnavele sunt obligate la controale periodice (clinice, citologice, colposcopice).

În prezent, unele colective susțin diverse tehnici operatorii, cum ar fi intervenția lui T. Ionescu (fără să-l citeze) sau tehnica chirurgicală preconizată de institutele oncologice de la București și Cluj (citate numai de autori români). Fără îndoială, tehnica IOB și IOC rămâne baza tratamentului chirurgical în cancerul colului uterin, impunându-se și unele observații.

Astfel, unii autori au o atitudine diferită față de ganglionii limfatici regionali, în sensul că nu mai practică din principiu limfadenectomia regională; dimpotrivă, alții extind această limfadenectomie după modelul propus de T. Ionescu. Noi considerăm că în cancerul colului uterin, ca de altfel și în cazul altor cancere, există posibilitatea diseminării în ganglionii limfatici aflați în stațiile ganglionare mai îndepărtate, cum ar fi stațiile ganglinare presacrate și lomboaortice. Explorarea imagistică (CT, limfografie bipodală etc.) nu poate da relații precise asupra prezenței metastazelor în acești ganglioni, atunci când dimensiunea acestora este mai mică de 1 cm. De asemenea, nici în cursul explorării chirurgicale prin palparea ganglionilor lomboaortici, nu se poate aprecia cu certitudine dacă aceștia sunt sau nu invadați. Singura modalitate certă de stabilire a prezenței metastazelor în ganglionii respectivi este examenul histopatologic cu importanță deosebită din punct de vedere prognostic. Din aceste motive am prognozat și susținem că intervenția chirurgicală trebuie să înceapă cu o limfadenectomie limitată lomboaortică. Pentru aceasta se practică o incizie mediană a peritoneului posterior, după ce în prealabil ansele intestinale și mezenterul sunt rabatate pentru a putea descoperi peritoneul parietal posterior. Incizia începe la bifurcația aortei și merge în sus până în apropiere de duoden.

Se descoperă la dreapta și la stânga ureterele și vasele lombo-ovariene, practicându-se, apoi, limfadenectomia, care la dreapta depășește v.cavă inf., iar la stânga depășește aorta; în sus, se extinde până sub duoden și în jos până la bifurcația aortei. Ganglionii extirpați vor fi examinați pe cât posibil la gheață.

Tehnica efectuată cu minuțiozitate nu prezintă riscuri decât în adenopatiile metastatice mari, care infiltrează vena cavă și aorta. În această situație, ne-am limitat numai la excizia unui fragment ganglionar pentru examenul histopatologic la parafină.

Controlul hemostazei este ușor de realizat, iar la sfârșitul intervenției nu se închide breșa peritoneală. Nu am avut nici un fel de incidente sau accidente practicând această tehnică, iar evoluția postoperatorie nu a fost influențată de practicarea acestei limfadenectomii limitate. Durata acestui timp operator variază între 7 și 15 minute.

Atunci când ganglionii examinați la gheață sunt invadați, am considerat inutilă practicarea tehnicii IOB. Ne-am limitat numai la o histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și extirparea treimii superioare a vaginului în scopul evitării unei recidive la nivelul colului, în cazul în care acesta nu ar fi îndepărtat. Am optat pentru această atitudine terapeutică deoarece metastazele în ganglionii lombo-aortici sunt incluse în categoria M, ceea ce reprezintă stadiul IV care este incurabil. Cu toate acestea, și în aceste cazuri cu ganglionii invadați s-a optat pentru o atitudine

terapeutică activă, constând în iradierea lanțului lombo-aortic postoperator. În ultimii 3 ani, s-a folosit și chimioterapia având ca pivot o sare de platină. Aceasta ne-a permis obținerea în unele cazuri a creșterii duratei de supraviețuire fără semne de boală cu 2 până la 5 ani.

În situația în care ganglionii lombo-aortic sunt negativi, se continuă intervenția chirurgicală după tehnica IOB.

Tehnicile chirurgicale laparoscopice s-au extins în toate serviciile chirurgicale de toate profilurile. Este de remarcat faptul că se încearcă aplicarea chirurgiei laparoscopice chiar și în cancer. În cazul cancerului colului uterin, o serie de autori (Childers, J.M., Nezhat, H.R.) practică limfadenectomia pelvină și chiar lomboaortică pe cale laparoscopică abdominală și histerectomia cu anexectomia bilaterală pe cale vaginală [159, 160].

Deși nu avem nici un fel de experiență în acest domeniu, considerăm că acest tip de chirurgie, nu poate respecta în totalitate principiile chirurgiei oncologice. Totuși, este posibil ca prin perfecționarea tehnicilor chirurgicale laparoscopice această metodă să poată fi utilizată și în tratamentul cancerului colului uterin.

Complicațiile imediate și tardive citate în cazuistica Institutului, după tratamentul asociat radiochirurgical al cancerului colului uterin sunt: subocluzia intestinală, fistula recto sau vezico-vaginală, fistula uretero-vaginală, stenoza ureterală uni sau bilaterală, vezica neurogenă.

Tratamentul acestor complicații este extrem de vast, putând constitui volume întregi. În caietul metodologic al Institutului sunt prezentate numai procedeele și tehnicile care au fost aplicate aici.

Subocluziile intestinale, cu obstacolul mecanic frecvent jos situat, confirmate clinic și paraclinic, nu trebuie lăsate în nici un caz în expectativă, ci laparotomizate cât mai curând posibil. Pe lângă șocul cronic datorită obstacolului mecanic, aceste bolnave sunt expuse la leziuni ale plexului nervos mienteric, prin staza și dilatația cronică a intestinului. Aceste leziuni se pot suma cu efectele nocive ale teleiradierii asupra neuronilor din acest plex, cu valoare de “creier”, care dirijează peristatismul întregului tub digestiv.

Plexita mienterică poate determina uneori extirparea chirurgicală a unei porțiuni importante din lungimea intestinului, în ciuda existenței unei vascularizații normale la nivelul acestor segmente intestinale, care din păcate sunt “decerebrate”. Lăsarea pe loc a segmentului intestinal lipsit de peristatism, reprezintă în continuare prezența unui obstacol mecanic, chiar dacă a fost suprimată cauza ocluziei.

În explorarea chirurgicală, acest segment intestinal, așa zis “decerebrat”, prezintă o distensie moderată, care nu se reduce după suprimarea obstacolului și golirea anelor; are peretele mult îngroșat uneori peste 0,5 cm, are o vascularizație normală, dar în schimb este lipsit de peristatism oricât l-am ține sub observație. În asemenea cazuri se procedează la rezecție, dacă segmentul intestinal este mai scurt. În cazul unui segment intestinal prea lung, se recurge la o scurtcircuitare în Y, cu excluderea segmentului bolnav și punerea lui la perete în poziție anizoperistaltică. Ulterior, după o nouă laparotomie, se decide soarta acestui segment: reimplantarea sau excluderea în continuare.

În cazul colonului, se va practica o coloproctie în amonte de segmentul bolnav. Fistula recto-vaginală poate surveni la scurt timp după intervenția chirurgicală sau după luni și ani de zile. Componenta radicală are o mare importanță în apariția acestei complicații.

Examenul histologic al fragmentelor recoltate din marginile fistulei confirmă absența elementului malign. În cazul unei fistule prin recidivă a bolii, se impune o coloproctie iliacă stângă definitivă. Dacă biopsiile repetate rămân negative, coloproctia este de asemenea indicată, însă ea va fi instituită pe colonul transversal dacă se are în vedere o rezecție de rect cu coborâre. În acest caz se așteaptă o delimitare a procesului de eliminare a necrozelor, care poate dura luni de zile. După stabilizarea leziunii se procedează la rezecția de rect cu coborâre sub protecția coloproctiei transverse deja existente și care ulterior se desființează prin rezecția segmentară a colonului transvers.

Fistula vezico-vaginală apare prin același mecanism ca și cea recto-vaginală. Intervențiile obișnuite pentru cura acestei fistule nu sunt aplicabile datorită terenului iradiat și suprainfectat. De aceea, în cazurile cu stare generală bună se urmărește derivația ureterelor fie internă, uretero- colostomie bilaterală, fie externă, după tehnica Bricker, prin interpoziția unui mic segment ileal terminal exclus sau interpoziția unui segment colic sigmoidian. Ultimele două metode au avantajul că ulterior, în cazul reconstrucției vezicii, capătul intestinal cutanat poate fi reimplantat în vezică, restabilindu-se tranzitul urinar normal.

În fistulele vezico vaginale complicate cu stenoză ureterală bilaterală, cu stare generală precară (uree și creatinină mult crescute, iminență de comă ureică) se preferă ureterostomie cutanată bilaterală sau după caz nefrostomia.

În stenozele ureterale bilaterale juxtavezicale frecvent prezente în trigonita sclero-radicală, se preferă reimplantarea bilaterală a ureterelor după tehnica Magder (1963), dacă restul vezicii este suplu și volumul său normal.

În procesele scleroradice retroperitoneale, cu stenozarea unor lungi porțiuni de uretere, se recomandă ileoureteroplastia uni sau bilaterală, dacă rinichiul are testele funcționale încă satisfăcătoare.

O complicație rară întâlnită în cazuistica Institutului este vezica neurogenă, în care bolnavele deși au glob vezical, nu au nici o senzație de micțiune, prezentând o incontinență urinară "prin prea plin". Sonda vezicală permanentă poate rezolva până la un punct această infirmitate. În ultimul timp însă, electrostimularea permanentă a detrusorului prin sistemul pacemaker cu baterie de lungă durată (7-11 ani), rezolvă mai bine această infirmitate.

9.5. Chimioterapia în tratamentul cancerului colului uterin

Ideea de asociere a radioterapiei și chimioterapiei în tratamentul cancerului colului uterin nu este nouă. Ea se bazează pe observația că eșecul terapeutic apare cel mai adesea atât la nivel loco-regional cât și la distanță (metastatic).

Cauzele de eșec terapeutic ar putea fi clasificate schematic în trei categorii :

– **mediul:** hipovascularizația tumorală, îndepărtarea anumitor populații celulare de capilare, existența șuntului artero-venos, realizează o hipoxie. Celulele hipoxice sunt de două, trei ori mai radiorezistente decât celule oxigenate (58).

Hipovascularizația este responsabilă de imposibilitatea de acces a substanțelor la celulele tumorale. În sfârșit, în hipoxie mediul devine acid și poate interveni asupra biotransformării substanțelor anticanceroase, putându-le modifica eficacitatea pentru a o reduce sau a o intensifica.

– **cinetica celulară:** între două ședințe de tratament, de radioterapie sau chimioterapie, celulele tumorale și celulele sănătoase proliferază, cu un efect diferențiat, favorabil celulelor sănătoase. Orice asociere, radioterapie, chimioterapie, care ar avea tendința să diminueze diferența, va reduce beneficiul terapeutic așteptat, printr-o creștere a toxicităților.

Proliferarea celulelor tumorale se poate chiar accelera în timpul unui tratament considerat inefficient. Acest mecanism poate explica, de exemplu, eșecul chimioterapiei de inducție în cancerul sferei ORL. De asemenea, el explică, de ce radioterapia "split course" este apriori neoptimală pentru anumite tumori și ar trebui evitată chiar și în combinațiile radioterapiei cu chimioterapia.

– **caracteristici ale celulelor tumorale:** în mod spontan și a priori sau sub efectul tratamentelor, celulele tumorale dobândesc anomalii genotipice multiple și succesive. Aceste anomalii nu sunt întâlnite la celulele sănătoase din vecinătate. Ele pot explica rezistența dobândită la chimioterapie (rezistența pleotrofică) și rezistența comună la radiațiile ionizate și la chimioterapie (conținutul în glutathion intracelular, de exemplu) (63). Inducerea rezistențelor încrucișate între radioterapie și chimioterapie, este o posibilitate care nu a fost încă demonstrată ci doar presupusă (63).

Asocierea de tip secvențial utilizată cu succes în tratamentul tumorilor pediatrice și limfoamelor, bazându-se pe cooperare spațială, a fost în general ineficace în tratamentul altor tumori. Mai recent, asocieri de tip alternativ, apoi de tip concomitent s-au dovedit eficiente, în ce privește rata de supraviețuire, a anumitor tipuri de cancer, cu un beneficiu tot mai evident pentru tipul concomitent. În această categorie este inclus și cancerul colului uterin.

Numeroase studii privind asocierea radioterapiei și chimioterapiei au avut drept scop reactualizarea rolului asocierilor radioterapie-chimioterapie în contextul general, pentru creșterea efectului terapeutic; definirea diverselor asocieri ale radioterapiei și chimioterapiei unele în raport cu altele cu inconvenientele și avantajele fiecăreia; examinarea localizărilor tumorale în care tratamentul combinat a fost eficient; prezentarea unor noi posibilități de asociere pentru cercetarea clinică.

9.5.1. Mecanisme generale ale asocierii radioterapiei cu chimioterapia

Mecanisme sunt în general prezentate separat, pentru o mai bună înțelegere, ele putând să se asocieze în diverse grade ducând la creșterea efectelor lor și /sau toxicității lor.

Cooperarea spațială - fiecare dintre cei doi agenți este obligat să acționeze independent unul față de celălalt, în locuri anatomice diferite. Cooperarea spațială este utilizată pentru tratamentul leucemiilor acute (chimioterapia sistemică și iradierea encefalo-meningiană) și pentru tratamentul limfoamelor maligne (iradierea masei mediastinale și chimioterapia sistemică). Această cooperare s-a dovedit a fi eficientă îmbunătățind rata de supraviețuire și reprezentând unul din mecanismele posibile ale efectului radioterapiei asociată cu chimioterapia, asupra altor tumori solide.

Efecte la nivel celular

a. Efecte independente sau aditive - când fiecare modalitate terapeutică (radioterapie și chimioterapie) este eficientă, independent una față de cealaltă, există un efect aditiv simplu. Acest efect este maxim dacă cele două tratamente pot fi administrate de o manieră optimă și nu antrenează o creștere a toxicităților acute, impunând modificarea unuia sau a celuilalt tratament. Astfel agenții medicamentoși potențial toxici pentru țesuturile sănătoase, conținute în volumul iradiat, trebuie să fie evitați: antibioticele citotoxice (antraciclina, actinomycin D, bleomycin), endoxan, în cazul iradierii toracice; methotrexat și 5 fluorouracil (5Fu) în cazul iradierii intestinului subțire.

b. Efectul supraaditiv - este căutat în general de clinicieni în tratamentele cu radioterapie și chimioterapie concomitente. Pe plan experimental, factorul de creștere al efectului radioterapiei (numit DEF-*dose-enhancement-factor*) prin substanțe este în general moderat, fiind cuprins între 1,2 și 1,4. În general efectul depinde de sistemul tumoral utilizat, de produs, de modul de administrare, de momentul administrării în raport cu radioterapie, de concentrația acestei substanțe, chiar și de temperatura mediului.

Sărurile de platină care par a potența efectul radiațiilor ionizante, pot acționa asupra ADN-ului și pot să altereze posibilitatea de reparare, prezentând un interes clinic special (48, 49, 94 bis).

9.5.2. Modalități de asociere, avantaje și dezavantaje

Modul de asociere al radioterapiei și chimioterapiei se prezintă în trei variante – **asocieri secvențiale** - în această schemă unul din cele două tratamente este administrat în totalitatea sa înaintea celuilalt, în funcție de prioritatea acordată terapiei în ansamblul ei (controlul metastatic față de controlul local). Astfel după chirurgia conservatoare a cancerului sânelui, este administrată în totalitate, în mod obișnuit, chimioterapia adjuvantă, se poate administra înaintea iradierii, fără ca aceasta să crească riscul recidivei locale. În cancerul bronșic cu celule mici localizate, această variantă a fost abandonată ca fiind ineficăce pentru supraviețuire și nu diminuează recidivele locale (28).

Avantajul asocierii secvențiale este acela că permite administrarea unuia din cele două tratamente în mod optim, dar administrarea celui de-al doilea se face în condiții suboptimale. Tratamentele secvențiale sunt încă utilizate în cancerul pediatric și limfoame, dar din ce în ce mai rar.

– **asocieri alternative** - în această schemă radioterapia este administrată între curele lunare de chimioterapie. Doza totală este eliberată pe o durată de trei până la patru luni. Această combinație permite administrarea precoce a radioterapiei și chimioterapiei, în doze cumulate optime. Separarea în timp a chimioterapiei și radioterapiei permite posibilitatea corectării toxicităților acute, înaintea administrării celuilalt tratament. Ea permite de asemenea, reducerea riscurilor teoretice ale rezistenței tumorale la una din cele două modalități de tratament.

Inconveniente sunt: posibila repopulare tumorală în perioada de pauză, inducerea rezistenței încrucișate, administrarea unei radioterapii neoptimale, și o creștere potențială a toxicităților acute.

– **asocierile concomitente** - în această schemă terapeutică, cele două modalități de tratament sunt administrate simultan. Radioterapia poate fi administrată, după o fracționare clasică, sau uneori după o schemă de tip “*split course*”, în timpul curelor lunare de chimioterapie. Avantajele teoretice ale radioterapiei și chimioterapiei concomitente sunt: diminuarea riscurilor rezistențelor spontane induse și eventual încrucișate între cele două tratamente; tratarea simultană a maladiilor macro- și microscopice; posibilitatea unui efect de potențare a radiațiilor ionizante prin chimioterapie.

Inconvenientul major este creșterea toxicității acute. Diminuarea toxicității este posibilă în condițiile în care cele două modalități terapeutice se interferează puțin sau deloc pe țesuturile sănătoase conținute în volumul iradiat. Aceste asocieri sunt tot mai mult utilizate cu rezultate interesante.

În prezent este acceptată ideea că neoplasmul colului uterin răspunde la chimioterapie și că aceasta ar putea avea un impact semnificativ în tratamentul tuturor stadiilor acestei boli. În timp ce regimurile de chimioterapie conținând cisplatin sunt prezentate ca producând un răspuns tumoral, la 40-75% din pacientele cu cancer al colului uterin recidivat sau metastatic, anterior tratat cu chirurgie, radioterapie sau ambele, proporția pacientelor care au prezentat un răspuns prelungit este foarte mică. Când sunt utilizate combinațiile bazate pe cisplatin, ca primă terapie la femeile cu boală locală avansată, sunt relatate rate ale răspunsului tumorii de peste 75%. Cercetările recente sunt orientate nu numai pentru a identifica mecanismul eșecului terapeutic, dar și pentru a optimiza integrarea chimioterapiei cu tratamentele locale la pacientele cu perspective slabe de vindecare prin tratamentul clasic.

Sunt în mod obișnuit investigate trei strategii de chimioterapie integrată cu tratamentele locale:

– **chimioterapia inițială înaintea tratamentului local (neoadjuvant)**, de exemplu pentru stadiile IIb, IVa FIGO. Chimioterapia inițială are un rol bine stabilit în anumite tumori sensibile la medicamente (rabdosarcomul copilăriei), dar eficiența de lungă durată (supraviețuire, control local, etc.) în formele tumorale cele mai obișnuite ale adultului, rămâne de investigat.

– **chimioterapia adjuvantă postoperatorie** la femeile cu cancer al colului uterin cu risc înalt, dar operabile. Spre exemplu: tumorile mari, cancerule agresive histologic sau prezența metastazelor în ganglionii limfatici pelvini. Chimioterapia adjuvantă postoperatorie are un efect bine stabilit asupra supraviețuirii fără semne de boală și asupra supraviețuirii medii la mai multe tipuri tumorale (Wilms, rabdosarcom, sarcom osteogenic, cancerul sânului stadiul II), dar date încurajatoare în cancerul colului uterin s-au obținut, numai prin comparații istorice și nu prin studii randomizate.

– **chimioterapia “radiosensibilizatoare”** la care tratamentul medicamentos este administrat împreună cu radioterapia pelvină, cu scopul bine definit de a amplifica eficiența iradierii. Diferite concepte stau la baza acestor trei variante de combinare a chimioterapiei cu radioterapia sau ambele. (tabel 9.16).

9.5.3. Bazele biologice ale asocierii radio-chimioterapice

Conceptul clasic consideră ADN-ul ca țintă preferată a celor doi agenți terapeutici utilizați. Majoritatea produselor antineoplazice, disponibile în prezent, induc la

Tip	Indicație	Motivația asocierii
Chimioterapia inițială (neo-adjuvantă)	Rată de eșec înaltă ca urmare a tratamentului local	Chimioterapie-răspunsul tumorii și/sau îmbunătățirea controlului local prin tratamentul local ulterior
Chimioterapia adjuvantă post-operatorie	Metastaze microscopice la distanță, cauză frecventă a eșecului după tratamentul local	Micrometastazele par a fi mai sensibile la chimioterapie și poate vindecabile
Chimioterapie radiosensibilizantă	Radioterapia singură nu poate asigura un control local	Creșterea radiosensibilității repararea ADN-ului, modularea ciclului celular, efect pe radicalii liberi/ glutathion

Tab.9.16. Strategii pentru combinarea chimioterapiei cu tratamentele locale ale cancerului colului uterin.

nivelul ADN-ului diverse tipuri de leziuni: rupturi ale lanțurilor de ADN, leziuni ale bazelor, inhibarea fosforilării oxidative etc. Spre exemplu pentru o doză de săruri de platină, doza lăsând 37% dintre celulele supraviețuitoare, poate număra aproximativ 100.000 complexe de platină/ celulă.

După iradiere, mortalitatea celulară este legată de numărul de rupturi duble (*double strand breaks*-DSB) nereparate la nivelul ADN-ului. De exemplu, o doză de 1Gy induce la nivelul unei celule mamifere 40 de rupturi duble (1.000 de rupturi simple). (135, 127).

Chimioterapia concomitentă cu iradierea, sau suficient de apropiată de aceasta, pentru ca leziunile chimioinduse să fie prezente în momentul iradierii (sau în momentul reparării radioleziunilor), poate crește numărul acestor rupturi nereparate, și deci să mărească eficacitatea antitumorală.

Pentru aceasta au fost descrise două mecanisme principale: primul constă în transformarea unui anumit număr de rupturi radioinduse simple (în general reparabile și considerate ca neletale) în rupturi duble (potențial letale). Pentru aceasta este suficient ca o "leziune chimioindusă" să fie produsă în fața unei rupturi simple

legată de iradiere. Această leziune chimioindusă poate fi direct o ruptură, fie un complex care va face obiectul unei exereze prin endonucleaze, realizând tranzitoriu un fel de "ruptură".

O problemă importantă este aceea de a ști dacă leziunea chimioindusă trebuie să se situeze exact în fața leziunii radio-induse (aceeași pereche de baze) sau dacă fenomenul rupturii duble se poate produce, chiar dacă cele două leziuni sunt decalate pe cele două fragmente de ADN. Au fost dezvoltate modele matematice pentru a aprecia frecvența acestei transformări a rupturii simple în ruptură dublă, în funcție de mecanism (9). Dacă această "transformare" nu se poate face decât atunci când cele două leziuni sunt una în fața celeilalte (aceeași pereche de bază), probabilitatea de apariție a fenomenului rămâne mică chiar pentru doze importante ale celor doi agenți. Dacă transformarea este posibilă când cele două leziuni sunt decalate cu 10 perechi de baze pe cele două fragmente de ADN, probabilitatea de apariție crește (40% probabilitate pentru o doză de chimioterapie și radioterapie corespunzând unei deplecții celulare de 1log). În sfârșit, dacă transformarea se poate face chiar când cele două leziuni chimio și radioinduse, sunt aflate la distanță pe cele două fragmente ale 100 de perechi de baze, probabilitatea de transformare a leziunilor simple legate de radioterapie, în leziuni duble este atunci de 100% și aceasta chiar pentru doze mici ale celor doi agenți (9).

Al doilea mecanism ar putea fi inhibiția prin chimioterapie a reparării leziunilor duble radioinduse. Un anumit număr dintre ele se știe că sunt reparabile. Începinerea imediată a unei leziuni chimioinduse ar putea inhiba această reparare, "fixând" definitiv leziunea (9).

Cele două mecanisme ar putea explica destul de bine cele două modificări descrise experimental, de curbele de supraviețuire după radioterapie când sunt asociate substanțe mitotice: fie creșterea pantei părții (pseudo) exponențiale (prin creșterea numărului de leziuni letale), fie reducerea, sau chiar dispariția umărului inițial, prin inhibarea reparării leziunilor radioinduse. (135).

În practică lucrurile nu sunt chiar așa de simple, apărând noi concepte care vor corecta mai mult sau mai puțin ipotezele mai sus prezentate.

Conceptul LMDS (*Locally Multiple Damage Sites*). Acest concept a fost dezvoltat recent de Steel (128). Ipoteza prevede că leziunea letală după iradiere ar putea consta în acumularea într-un volum restrâns a unui număr important de leziuni (leziuni ale bazelor, rupturi duble ale ADN-ului etc.). Pe baza acestei ipoteze se poate observa că strângerea într-un loc limitat a leziunilor chimioinduse poate transforma un focar de "leziuni" neletal, într-un LMDS letal.

Rolul genelor mai sensibile. Ipotezele concepției clasice prezentate mai sus (și modele matematice care derivă de aici) presupun că întreaga lungime a ADN-ului unei celule este într-un fel egală în fața substanțelor antimitotice și radioterapiei.

În 1993 aceasta părea a fi o viziune oarecum simplistă asupra problemei. Anumite porțiuni ale ADN-ului par mai "sensibile" decât altele, de exemplu la acțiunea radiațiilor. Hiperexpresiile genei c-jun și în mod egal al genei MDR după radioterapie, par a fi dovada acestui fapt (63).

Rolul apoptozei. Alături de moartea celulară clasică, legată de rupturile de ADN, rolul apoptozei sau moartea programată ale cărei mecanisme sunt fundamental diferite, a fost, poate, subestimat în ultimii ani. Mai multe studii recente au arătat că anumite centre ar putea muri prin apoptoză, la fel de bine după chimioterapie cât și după radioterapie. Interferențele celor doi agenți terapeutici în cazul acestui fenomen al apoptozisului, nu sunt încă bine cunoscute și merită, probabil, mai multă atenție.

9.5.4. Bazele farmacologice ale radioterapiei și chimioterapiei concomitente

Alături de cooperarea spațială clasică între radio- și chimioterapie, în care radioterapia are funcția de control local și chimioterapia o acțiune generală de prevenire a diseminării metastatice, există o cooperare temporală în cazul asocierii concomitente a celor două modalități de tratament. Se poate avansa și ipoteza unei “cooperări sterice”.

Semnificația ei rezultă din interacțiunea reciprocă a celor doi agenți cancerigeni pe ținta lor comună, care este molecula de ADN, prin intricarea mecanismelor lor de acțiune. Efectul final va fi în aceste condiții superior sumei efectelor celor două modalități de tratament luate izolat și acesta va fi supraaditiv sau sinergic. Cel mai adesea este admis că medicamentele anticanceroase vor putea interfera cu mecanismele de radiosensibilitate și radiorezistență.

Dacă mai multe medicamente sunt administrate în același timp, pot apare interacțiuni care vor influența fiecare procesele de absorbție, metabolism, distribuția și excreția, perturbând astfel diverșii parametri farmacocinetici. Aceste interacțiuni sunt încă insuficient cunoscute, la fel ca și interacțiunile proceselor farmacologice cu radiațiile ionizante.

La nivel celular vor apare diverse fenomene: pătrunderea medicamentului în celulă, metabolizarea intracelulară, fixarea medicamentului pe țintele sale, detoxifierea medicamentului de către celulă, pentru a scăpa de acțiunea sa și exercitarea în cele din urmă a citotoxicității.

Agenții anticanceroși pot pătrunde în celulă printr-o difuziune pasivă, printr-o difuziune facilitată sau printr-un transport activ. Difuziunea pasivă nu are nevoie de energie, dar depinde de caracteristicile fizico-chimice ale medicamentului (lipofilie, sarcini electrice) și de gradientul de concentrație între compartimentele intra și extra celulare. Transportul activ depinde de aportul de energie, în generat sub formă de ATP și este realizat de o proteină care trebuie să recunoască, să lege și să transporte medicamentul. Acest proces este saturabil, poate fi blocat cu inhibitori metabolici ai producției de energie și poate acționa împotriva unui gradient de concentrație. Cel mai bine cunoscut este sistemul de expulzare în afara celulei a xenobioticelor și anticanceroaselor, cunoscute sub numele de glicoproteina P sau “*multi drug transporter*”. Difuziunea facilitată asigură de asemenea, intervenția unui transportor de natură proteică, dar nu necesită energie și nu se poate realiza contra unui gradient de concentrație.

Metabolismul intracelular al drogurilor anticanceroase este specific fiecărui tip de moleculă, acest metabolism fiind uneori necesar acțiunii citotoxice (cazul poliglutamilației methotrexatului); anumite căi catabolice foarte active sau dimpotrivă dezactivante pentru medicament (cazul cytidinei dezaminate pentru cytarabină).

Țintele intracelulare variază în funcție de mecanismul de acțiune al medicamentului; alkylanții sau cisplatinul au ca țintă chiar ADN-ul; antimetaboliții au ca țintă enzimele intervenind direct în biosinteza ADN-ului; produsele naturale au adesea ținte multiple, topoizomerazele sunt însărcinate să regleze structura spațială a ADN-ului. Accesibilitatea acestor ținte de-a lungul ciclului celular sau doar în timpul unor faze precise ale ciclului va determina caracterul dependent sau nu de fază, a acțiunii medicamentului.

Iradierea poate modifica numeroși parametri ai farmacologiei celulare, în particular, pe cei ce privesc transportul medicamentului prin membrana plasmatică, sau activitățile enzimatică, legate de metabolism sau de detoxifierea medicamentelor. Impactul specific al iradierii asupra fiecăruia din procesele implicate în activitatea medicamentelor anticanceroase este încă insuficient cunoscut.

Cisplatinul, după conversia intracelulară într-o variantă moleculară “electrofilă” și “acvatată”, este capabilă de a se lega covalent de ADN, în principal la nivelul azotului 7 al purinelor. El provoacă de asemenea punți intracatenare, numite complexe de platină cu ADN, care pot fi cuantificate la nivel tisular și al căror număr este corelat cu citotoxicitatea (158). Cisplatinul prezintă un interes major în tratamentul carcinoamelor epidermoide din sfera ORL, bronșică, digestivă și genitală.

Sinergismul asocierii sale cu radiația ionizantă este sigură, atât *in vitro*, cât și *in vivo* (45). Mecanismul postulat constă în inhibiția posibilă a reparării leziunilor subletale ale ADN-ului, dar nu a fost încă dovedit. Schema cea mai potrivită pare a fi, după studiul lui Liliaveit și colab., administrarea fracționată a cisplatinului înaintea radioterapiei; alte studii sugerează o sinergie maximă când cisplatinul este administrat după iradiere.

9.5.5. Chimioterapie concomitentă cu iradierea în cancerul colului uterin

Urmărind ideea inițială că hidroxidarea administrată în timpul iradierii pelvine, amplifică rata răspunsului complet, intervalul fără semne de maladie și supraviețuirea față de radioterapia singură, au fost urmărite mai multe grupuri tratate combinat (radioterapie și chimioterapie) în boala local avansată.

Studiile inițiale nu au oferit date concludente datorită numărului mic de pacienți incluse în studiu, iar studiile curente efectuate sunt de asemenea destul de mici. De curând la Princess Margaret Hospital din Toronto, a început un trial randomizat cu 5 FU și iradiere pelvină față de iradierea singură; sunt așteptate rezultatele.

În concluzie, în prezent se acordă prioritate asocierilor concomitente. Destul de multe date teoretice și fundamentale care par a fi confirmate de date clinice, sugerează că în cazul asocierii simultane chimio-radioterapie, se observă pentru majoritatea substanțelor mai mult decât o suplimentare a efectului letal. În aceste cazuri este vorba de “supraaditivitate”. Trebuie luată în considerație problema existenței toxicității potențiale a acestor asociații. O supraaditivitate care nu ar fi selectivă la nivelul țesuturilor sănătoase, față de cele de la nivel tumoral, nu ar aduce un beneficiu substanțial cancerologiei. În schimb, o schemă concomitentă, care s-ar baza pe aditivitatea unei iradieri cu doză maximă și a chimioterapiei, ar aduce un beneficiu deloc neglijabil, întrucât:

- efectul antitumoral ar trebui să fie crescut;
- cooperarea spațială ar fi imediat efectivă, fără întârzierea punerii în funcțiune a unuia sau altuia dintre agenții terapeutici (144);
- durata totală a tratamentului ar putea fi scurtată (într-un dublu interes: biologic-limitarea repopulării - pentru confortul pacientului);
- un anumit număr de protocoale prevăd în acest context o iradiere accelerată cu o bifracționare cotidiană. Bineînțeles, aceasta nu poate fi realizată, decât în condițiile în care toxicitatea rămâne acceptabilă; ea este de cele mai multe ori acceptabilă, căci regăsim adesea un total de toxicități diferite, fiecare rămânând în limite acceptabile, pentru tumorile cu prognostic rezervat pentru care aceste scheme sunt propuse actualmente. În ce privește boala metastatică s-ar putea obține ameliorarea rezultatelor, pentru un control local mai bun (reducerea posibilității de diseminare secundară) și utilizarea combinațiilor de produse mult mai eficace, cu condiția ca tratamentul să rămână scurt sau după asocierea radio-chimioterapiei concomitente.

9.5.6. Chimioterapia inițială urmată de tratamentul local în cancerul colului uterin.

Un număr mare de cazuri studiate au indicat că stadiile Ib și IIa, cât și cancerurile cervicale avansate, răspund în mod frecvent la combinații de chimioterapice. Tab.9.17. concentrează aceste relatări.

Toate aceste studii au utilizat cisplatinul, dar au fost incluse apoi și alte medicamente cum ar fi alcaloizii de vinca, bleomycin methotrexat sau mitomycin C. Nici unul dintre aceste studii nu a fost randomizat și unii dintre autori au pretins obținerea de rezultate mai bune, față de experiența istorică, alții însă, au fost mai puțin optimiști. Doar tiraturile randomizate, efectuate sub un control strict și cu un număr de pacienți adecvat, pot da un răspuns asupra eficienței pe termen îndelungat asupra terapiei sistemice combinată cu tratamentul local în cancerul colului uterin. Două studii randomizate au relatat rezultate primare în formă abstractă. Souhami a studiat tumori stadiul IIb la 107 paciente, într-un trial de comparare a iradierii pelvice standard, cu chimioterapia inițială cu cisplatin, mitomycin C, vincristin, bleomycin (132). Chauvergne a descris rezultatele unui alt trial randomizat efectuat în mai multe centre din Franța. Un grup de paciente au primit cisplatin, mitomycin C, vincristin și bleomycin înaintea iradierii pelvice, iar alte grupuri au primit doar radioterapie. Trialul a urmărit 181 de femei cu tumori stadiul IIb și IIb, fără a remarca o diferență în supraviețuire la 3 ani.

Alte studii relatează ca pacientele cu tumori mari din stadiile IIb-IVa, care nu răspund chimioterapiei primare, au rata recidivelor mult mai mare urmând radioterapiei decât tumorile chimiosensibile (70). Aceste rezultate cresc posibilitatea ca rezistența tumorii la tratamentul cu cisplatin să poată conferi rezistență încrucișată la radioterapie, dar ipoteza urmează a fi verificată.

9.5.7. Chimioterapia adjuvantă postoperatorie în cazul cancerului colului uterin cu risc crescut.

Este recunoscut faptul că femeile cu cancer al colului uterin stadiile Ib-IIa FIGO și cu metastaze în ganglionii limfatici pelvini au un prognostic mai rezervat, după

Autor	Regim de chimioterapie	Număr	Răspuns %
Elliott	cispl., VLB, bleom.	82	50(70)
Giannone	cispl., Mit, VCR, bleom	14	7(50)
Kim	cispl., VLB, bleom.	35	31(89)
Kirsten	cispl., VLB, bleom.	47	31(66)
Muss	cisplatin	6	3 (50)
Panici	cispl., MTX, bleom.	33	25(76)
Rustin	cispl., VCR, MTX, bleom	10	8(80)
Sardi	cispl, VLB, bleom.	31	24(77)
Scarabelli	Pepti, Dox, cisplatin	12	12(100)
Symonds	cispl., VCR, bleom.	51	27(51)
Weiner	Mit, VCR, bleom. cispl	18	13(72)

Legendă: VLB – vinblastine; VCR – vincristine; MTX – methrotexate; Mit – mitomycin C; Pepti – peptichemio; Dox – doxorubicin.

Tabel 9.17. Chimioterapia în cancerul colului uterin avansat.

limfadenocolpohisterectomie cu sau fără iradiere pelvină, față de paciențele fără metastaze ganglionare. Metastazele ganglionare pelvine sunt corelate de asemenea, cu metastaze în ganglionii paraaortici și metastazele la distanță. Posibilitatea ca chimioterapia adjuvantă să aibă valoare, la femeile cu metastaze ganglionare pelvine și alți factori de risc menționați (tumori în butoiș, “*bulky tumor*”, histologii nescuamoase) au fost sugerate de mai multe grupuri analizate. După limfadenocolpohisterectomie s-a administrat la un grup de 32 de femei cu tumori în stadiile Ib-IIa, cu maladie cu risc crescut (metastaze în ganglionii limfatici pelvini, tumori mari, invazie vasculară histologic determinată, extensie parametrială sau metastaze locale și/sau leziuni adenoscuamoase sau anaplazice) chimioterapie postoperatorie cu bleomycin și cisplatin timp de 8 săptămâni, urmată de radioterapie pelvină. A fost relatată o rată de supraviețuire de 84% la 28 de luni, această experiență fiind comparată cu un grup de 431 de paciente cu risc scăzut, tratate doar chirurgical. Efectul a fost favorabil pentru primul grup.

9.6. Perspective de viitor în tratamentul cancerului colului uterin

În ultimii 10 ani și domeniul radioterapiei (aparate și tehnici) au înregistrat progrese evidente. O dată cu acestea a fost necesară și o îmbunătățire a pregătirii specialiștilor în acest domeniu.

Succesul fundamental al oricărui program de tratament al cancerului depinde de administrarea acestuia de către un personal bine calificat, posesor al unor cunoștințe teoretice și practice deosebite. Perspectivele viitoare se vor dezvolta, ținând seama atât de această competență profesională, dar și de rezultatele studiilor de cercetare aplicate în clinică, incluzând efectele radiosensibilizatorilor asupra celulelor hipoxice, utilizarea fasciculelor de transfer linear de energie înaltă (neutroni, protoni, mezoni pi) manipularea cineticelor de proliferare legate de iradiere (incluzând regimuri de fracționare modificată) combinarea între chimioterapia policitostatică și radioterapie, combinarea radioterapiei cu imunoterapia și hipertermia asociată radioterapiei. Alte arii de investigat sunt: radioterapia intraoperatorie, noi tehnici de brahiterapie singură sau asociată radioterapiei externe sau chirurgiei, căile de administrare ale tratamentului cum ar fi chimioterapia în infuzie continuă (intravenoasă) cu radioterapia, chimioterapia intraarterială cu radioterapia și anticorpi monoclonali intraarteriali marcați cu izotopi radioactivi.

9.6.1. Radiosensibilizatorii

În radioterapie rezultatele obținute în cercetarea de laborator au fost trecute cu eficiență în domeniul clinic. Informațiile obținute în ultimii ani arată că hipoxia reduce radiosensibilitatea celulelor la radiația X cu un factor de 2,5-3,0. În concluzie, s-a demonstrat că hipoxia existentă în tumorile animale experimentale limitează radiosensibilitatea lor. Fără discuție că hipoxia există în multe tumori umane, dar importanța ei este semnificativ redusă de reoxigenarea care apare între fracțiuni, de-a lungul unei serii de radioterapie fracționată. Considerăm că este sugestiv faptul că hipoxia este legată, totuși, de unele dintre eșecurile controlului local prin radioterapie.

Datele asupra incidenței eșecurilor tratamentului local al tumorii sugerează că subpopulațiile hipoxice ale celulelor din tumoră pot fi un factor important și semnificativ pentru eșecul local și regional de după radioterapie.

Este clar că celulele hipoxice limitează ratele de control local în cel puțin unele tipuri de tumori umane tratate cu radioterapie convențională (127).

Oxigenul molecular este esențial pentru respirația celulară; el difuzează în mod pasiv din capilare și este consumat de celulele tumorii adiacente capilarelor. Astfel, tensiunea oxigenului descrește odată cu creșterea distanțelor față de vasele sanguine. În general, celulele tumorale adiacente capilarelor sunt oxigenate adecvat. Studii histologice efectuate pe carcinoame bronșice umane, au arătat că regiunile necrotice au fost observate la 150-200m față de capilare; aceste distanțe corespund distanței de difuziune calculate a oxigenului. De aici au rezultat observațiile:

1. celulele hipoxice sunt prezente la interfața dintre celulele bine oxigenate și țesutul necrotic;
2. celulele hipoxice rămân viabile pentru lungi perioade de timp prin glicoliza anaerobă;

3. aceste celule se divid mai lent decât celulele bine oxigenate. Mai mulți factori contribuie la heterogenitatea tumorii, a unui flux tumoral inadecvat ca și a oxigenării inadecvate față de țesuturile normale (43). Creșterea țesutului normal este legată de angiogeneză care asigură hrănirea și oxigenul molecular, în timp ce tumorile solide cum ar fi carcinomul colului uterin prezintă adesea arii de necroze centrale, rezultând probabil din ratele de creștere rapidă sau din angiogeneza defectuasă a tumorii (43).

Vasele de sânge ale tumorii diferă față de cele a țesuturilor normale, prezentând anormalități structurale cum ar fi:

- a. lipsa învelișului endotelial și al musculaturii netede din jurul vaselor;
- b. lipsa unei circulații colaterale și a anastomozelor arteriovenoase;
- c. ramificații anormale ale rețelelor vasculare. Lipsa aparentă a drenajului limfatic la multe tumori solide, poate determina presiuni ridicate ale fluidelor interstițiale, care compromit caracterul vaselor sanguine. Distribuția inadecvată a sângelui spre masa tumorală și prezența subînțeleasă a hipoxiei au fost considerate multă vreme ca factorul major care a determinat obținerea de rezultate slabe prin radioterapie.

Studiile efectuate confirmă faptul că oxigenul este un sensibilizator al radioterapiei. În general, pentru uciderea celulelor hipoxice este necesară o cantitate de radiații de 2-3 ori mai mare decât pentru celulele oxigenate. Se cunoaște faptul că celulele clonogenice, hipoxice, relativ radiorezistente, care au supraviețuit unei doze de iradiere, devin reoxigenate și reintră în ciclul celular pe măsură ce regresia tumorală le permite să devină mai apropiate de vasele sanguine subiacente. Aceste celule pot persista și de asemenea pot prolifera, contribuind la scăderea controlului local prin radioterapie. Este imposibil de cuantificat impactul negativ asupra controlului prin iradiere a tumorilor umane, datorită unui număr mare de parametri cum ar fi reoxigenarea, repararea și proliferarea celulelor clonogenice.

Studii recente utilizând măsurători cu electrod direct ale distribuțiilor intratumorale ale PO_2 , au confirmat prezența ariilor hipoxice în interstițiul tumoral. Mai multe studii clinice au investigat mijloacele de a depăși efectele nefavorabile ale hipoxiei, în mod special pentru cancerle celulare scuamoase ale capului, gâtului și colului uterin. Aceste localizări sunt considerate a fi modele de tumori cu proliferare relativ rapidă, adesea mari ca volum, în ale cărei arii sunt prezente necroze și implicit, hipoxii. Boala avansată este, în mod obișnuit, tratată cu radioterapie fracționată; controlul local prin iradiere rămâne o problemă importantă, pe măsură ce volumul tumorii crește, iar rezultatele tratamentului sunt direct evaluate datorită accesibilității tumorii.

Pentru reducerea hipoxiei s-au utilizat: oxigenarea hiperbarică (HBO), radiosensibilizatori celulari și alterări ale modalităților de fracționare utilizate în radioterapie. În plus, s-au făcut încercări de modificare a capacității de oxigenare a sângelui, prin administrarea transfuziilor sanguine, perfluorochimice, și, mai recent, a eritropoetinei și modificărilor fluxului sanguin (60).

Oxigenarea hiperbarică a fost propusă de Churchill-Davidson cu 33 de ani în urmă și de atunci a fost utilizată în radioterapia clinică. Din aceeași perioadă, datează

și folosirea camerei hiperbarice moderne. Motivul utilizării sale este faptul că populațiile celulare hipoxice reduc radiosensibilitatea. Utilizarea camerei face să crească saturarea cu oxigen în tumoră și, în special, în populația celulară hipoxică a tumorii. Tehnicile moderne cu microelectrod au confirmat că tensiunea oxigenului poate fi crescută când tumora este la o presiune a oxigenului hiperbaric de 3 atm. În patru centre clinice din Marea Britanie, Medical Research Council (MRC) a realizat trialuri clinice ce au utilizat oxigenarea hiperbarică în cancerul colului uterin (152). Rezultatele indică o rată înaltă a controlului local, cu un minim de complicații tratate în acest mod. Totuși, metoda necesită modalități de radioterapie meticuloase și un timp de saturație adecvat de 15-20 minute în camera hiperbarică înaintea începerii radioterapiei. Sunt necesare un număr mic de fracții cu doză mare per fracție, cu toate câmpurile tratate la fiecare ședință de iradiere. Unele studii au arătat că, în carcinomul cervical, HBO determină o creștere a supraviețuirii, atunci când sunt utilizate scheme de fracționare a iradierii reduse față de schemele optime; în schimb, utilizarea HBO nu mai prezintă avantaje semnificative când sunt utilizate scheme de fracționare convențională, în timpul cărora se presupune că apare o reoxigenare substanțială.

Există și alte modalități care pot reduce influența celulelor tumorale hipoxice asupra controlului local obținut prin tehnicile de radioterapie. Aceasta implică o sensibilizare selectivă obținută asupra celulelor hipoxice, prin folosirea diverselor droguri. În situația ideală, aceste medicamente ar trebui să crească semnificativ radiosensibilitatea fără a fi toxice și, de asemenea, ar trebui să crească sensibilitatea la iradierea neoplasmelor față de cea a țesuturilor normale. Au fost identificate mai multe clase de compuși radio-sensibilizatori: compuși electron-afilici, cum ar fi metronidazolul, misonidazolul și compușii lor înrudiți, producând radicali liberi în țesuturi, ca și oxigenul.

Aceste droguri sensibilizează celulele hipoxice în aceeași măsură ca și oxigenul, fără a afecta, însă, sensibilitatea celulelor bine oxigenate. Ele se metabolizează rapid și pot difuza prin ariile slab vascularizate ale tumorii, într-o mai mare măsură decât oxigenul.

Studiile de faza I au indicat că aceste droguri lipofilice au produs o toxicitate neurologică, ceea ce a dus la limitarea dozei totale care ar fi putut fi administrate. Radiosensibilizarea prevăzută pentru celulele hipoxice la un nivel de doză tolerabilă nu trebuie să depășească un factor de 1,1 atunci când este administrată în fracțiuni multiple. Misonidazolul nu ar trebui să fie administrat o dată cu fracția de radioterapie convențională în doze optime pentru a fi eficient, datorită limitărilor dozei totale la 12g/m^2 .

Au fost utilizate și alte droguri sensibilizatoare similare: etanidazolul, pimonidazolul și nimorazolul. Aceste molecule au fost modificate pentru a reduce lipofilia lor și, prin urmare neurotoxicitatea, comparativ cu misonidazolul. Un alt drog este nimorazolul, care, cel puțin teoretic, are o capacitate de sensibilizare mai redusă decât misonidazolul, dar are un raport sensibilizare plată-intensificare deasupra unui anumit nivel critic; El poate avea o capacitate de radiosensibilizare hipoxică semnificativă, la doze clinice relevante. Raportul de intensificare a

sensibilizatorului este estimat la aproximativ 1,3. Aceste droguri au fost utilizate mai ales în cancerle capului și gâtului; nimorazolul pare a avea o acțiune promițătoare în tratamentul cancerului colului uterin.

Recent, au fost relatate rezultatele unui trial care a folosit pimonidazolul (RO 03-8799) în tratamentul cancerului cervical, stadii avansate, IIB și III (46). În acest trial au fost randomizate 183 de paciente din 15 centre din Europa de vest și Regatul unit al Marii Britanii pentru a primi doar radioterapie, utilizând scheme de fracționare convențională sau radioterapie și pimonidazol. O analiză intermediară a remarcat un control local și o supraviețuire mai slabe pentru pacientele care au primit sensibilizatori, față de cele care au primit doar iradiere. O posibilă explicație a acestui fapt este scăderea marcată a fluxului sanguin tumoral, ceea ce ar produce reducerea oxigenării.

În prezent, studiile din literatura de specialitate au demonstrat inutilitatea folosirii sensibilizatorilor de iradiere a celulelor hipoxice în tratamentul cancerului colului uterin.

Drogurile bio-reductive, SR 1233 și RSU 1069, sunt agenți bio-reductivi activați de reducerea chimică intracelulară pentru a forma produse cu înaltă toxicitate în condiții hipoxice. Ele pot acționa operațional ca "sensibilizatori", când sunt administrați postiradiere, datorită capacității lor de a steriliza celulele hipoxice supraviețuitoare tratamentului prin iradiere fracționată. Studiile *in vitro* sugerează că citotoxicitatea agenților bio-reductivi poate fi intensificată folosind o terapie suplimentară pentru leziunile vasculare, cum ar fi utilizarea hydralazinei. *In vivo*, în tratarea tumorii SCC 7, într-un regim multifracționat cu doze de iradiere clinică/fracție, SR-4233 poate fi considerat un sensibilizator eficient, cu sau fără hydralazină. Aplicarea lui în tratamentul pacientelor cu carcinom al cervixului nu a fost testată.

Alte studii au încercat realizarea de metode de recunoaștere a celulelor hipoxice din tumori înainte și în timpul radioterapiei. Totuși, această tehnică care utilizează misonidazol marcat cu un izotop radioactiv sau 2-nitroimidazolul nu a avut încă beneficii spectaculoase.

Olive și Durand au realizat un procedeu de vizualizare a celulelor hipoxice *in vitro* prin fluorescență. O altă încercare, mult mai promițătoare, pentru detectarea celulelor hipoxice este dezvoltarea spectroscopiei prin rezonanța magnetică, pentru a vizualiza fosforul, cuantificând, astfel, nivelele ATP, ADP și fosforul anorganic din derivatele fluorinate nitroheterociclice sau alte droguri activatoare ale hipoxiei.

Anumite purine și pirimidine cresc fragilitatea ADN la radiații ionizante, în timp ce altele interferă cu repararea leziunilor produse de iradierea moleculei de ADN.

Derivatele antibiotice, cum ar fi actinomycina D, adriamycina și bleomycina, cât și cisplatinul, intensifică efectele iradierii.

Alte arii majore de investigații sunt orientate către utilizarea depletorilor de thiol și oxidanților în combinații cu iradierea. Diverse investigații încearcă evaluarea depleției glutatationului în tumorile și țesuturile normale cu efectele ulterioare ale iradierii, efectul depleției glutatationului asupra sensibilității la iradiere și la compuși chimioterapici și importanța protein-thiolilor, cât și a situsurilor reductive celulare.

Alte domenii de investigare sunt orientate către studierea inhibitorilor asupra leziuni potențial letale, a metodelor pentru creșterea oxigenării tumorale, a tehnicilor de creștere a chemosensibilității, cât și a eforturilor de apreciere a potențialului protectorilor față de iradiere.

Informațiile privitoare la efectele protectoare ale sulfhidrilului conținând compuși ca: cysteina și cysteamina, au indicat că animalele, ca șoarecii, pot fi protejate împotriva efectelor letale ale iradierii întregului corp (printr-un factor cu valoare aproximativă 2).

Juhah și colab. au arătat că fosforothioatul (WR- 2721) protejează preferențial țesuturile normale împotriva iradierii cu o protecție tumorală minimă. Aceste rezultate inițiale au fost confirmate și de alte investigații, dar există, încă, dubii asupra extinderii protecției țesuturilor normale și tumorilor, în mod special, în practica clinică care folosește doze de iradiere mici/fracție.

9.6.2. Particule de iradiere

Există o varietate, suficient de mare, de fascicule de particule cu LET (transfer linear de energie) înalt și scăzut. Acestea includ neutroni rapizi, protoni, mezonii π , nuclee cu număr atomic mic, așa cum ar fi ionii de heliu, nuclee greu accelerate de nitrogen, neon, carbon sau argon. Inițial, aceste fascicule au fost folosite pentru radioterapie, întrucât capacitatea lor de distrugere a celulelor este mai puțin dependentă de prezența oxigenului față de fasciculele LET joase, cum ar fi radiațiile X sau γ . Există și alți factori care influențează utilizarea lor:

1. Variația radiorăspunsului celular ca o funcție a poziției lor în diviziunea ciclului celular este mai redusă pentru fasciculele LET înalte față de radiațiile X și γ . Aceasta poate fi un avantaj terapeutic sau dimpotrivă, în funcție de distribuția relativă a celulelor în ciclul de diviziune celulară la diverse țesuturi normale și neoplazice.

2. Utilizarea mezonilor π sau a ionilor grei accelerați în radioterapie oferă o distribuție îmbunătățită a dozei, ca rezultat al vârfului de energie ("pk") Bragg-Gray. Vârful relativ de ionizare la sfârșitul mezonilor π sau al traiectoriei ionilor grei permite o protecție suplimentară a țesutului normal, care nu se află în imediata apropiere a tumorii, ceea ce permite elaborarea de doze tumorale mai înalte.

În ultima vreme, se utilizează atât radiațiile cu transfer linear de energie înaltă, cât și radioterapia cu fascicule de radioterapie neutre (neutroni rapizi) și terapie cu particule grele, LET scăzut, fascicule de protoni și fascicule de ioni de heliu.

Motivul efectuării clinice de testare este faptul că fasciculele de neutroni rapizi sunt simultan neutre și cu LET înalt. Prin urmare, interesul în radioterapia cu neutroni rapizi se bazează pe caracteristicile radiobiologice ale radiațiilor cu LET înalt. Pe de altă parte, interesul pentru fasciculele de particule grele încărcate cu LET scăzut (cum ar fi protonii sau ionii de heliu) constă în calitatea distribuției dozei care pare a oferi un avantaj major în tratamentul tumorilor cu anumite localizări anatomice. Eficacitatea biologică relativă a fasciculelor de protoni și ioni de heliu cu energie modulată este aproximativ aceeași ca în cazul radiațiilor X de ortovoltaj.

Pentru fasciculele cu particule încărcate cu LET înalt (ioni grei și pi ioni) caracteristicile radiobiologice sunt aceleași ca pentru fasciculele de iradiere cu LET înalt, iar distribuția dozei este similară cu cea realizată cu fascicule de protoni. Prin urmare, sunt analizate trei categorii de fascicule:

- a. **neutronii rapizi**, pentru proprietățile lor radiobiologice;
- b. **protonii și ionii de heliu**, pentru distribuția dozei lor;
- c. **ionii grei și pi ionii**, pentru caracteristicile LET înalt și pentru îmbunătățirea distribuției dozei.

Rezultatele tratamentului pacienților cu cancer prin utilizarea neutronilor rapizi, a protonilor sau a ionilor de heliu și a ionilor grei sau a pi ionilor sunt investigații de importanță majoră pentru radioterapia oncologică.

Eficacitatea terapiei cu neutroni rapizi este evaluată în prezent în mai multe centre din SUA, Japonia și Europa. Rezultatele clinice ale terapiei cu neutroni rapizi variază în funcție de locul tumorii. Ratele de control local ale pacienților cu sarcoame ale țesuturilor moi și sarcoame ale oaselor sunt impresionante; nu s-au realizat încă, trialuri randomizate. În tumorile glandelor salivare, rezultatele obținute prin terapia cu neutroni rapizi sunt comparabile cu cele ale terapiei cu kilovoltaj standard. Avantaje apar în utilizarea terapiei cu neutroni rapizi în tratamentul cancerelor prostatei, capului și gâtului, dar nu și în carcinoamele colului, plămânului, pancreasului, creierului.

În prezent, la Massachussettes General Hospital-Massachussettes Eye and Ear Infirmary, la Harvard Ciclotron Laboratory, la University of California, la San Francisco Lawrence Berkeley Laboratory sunt investigate caracteristicile utilizării fasciculelor de protoni. Rezultatele inițiale în tratamentul anumitor tumori indică un control local și rate de supraviețuire îmbunătățite.

Conceptele fundamentale ale radiobiologiei cu tehnici de particule radiante au fost confirmate de trialuri faza I/II, continuându-se investigațiile cu faza III.

Impactul radioterapiei cu LET înalt este semnificativ nu numai asupra controlului local îmbunătățit al tumorii, dar și prin reducerea complicațiilor. Controlul local devine chiar mai important, pe măsura introducerii unor combinații chimioterapeutice.

Îmbunătățirea terapiei cu particule de iradiere include și dezvoltarea echipamentelor de iradiere, a bazelor radiobiologiei, a datelor privitoare la cineticele celulare, a bazelor fizice incluzând dozimetria, a biologiei aplicate incluzând toleranța țesuturilor normale, a modalităților de aplicare a tratamentului, a concepției și a implementării trialurilor chimice. În această fază, iradierea cu particule va demonstra un potențial deosebit capabil să asigure un control local mai bun al tumorii.

9.6.3. Tratamentul bolii subclinice

Majoritatea cercetărilor din primele două decade ale secolului au fost focalizate asupra realizării unui echipament mai bun și a unor planuri mai potrivite pentru fracționarea și protractia dozei.

În prezent, există o aparatură de excelentă calitate, care include fascicule de fotoni cu energie înaltă, cât și fascicule de electroni cu energie înaltă. Sunt, însă, destule motive care ne fac să credem că schemele de fracționare a dozei folosite în

prezent nu sunt optime pentru toate tumorile. Prin urmare, până la o evaluare completă a cineticii proliferării tumorale, individualizarea radioterapiei sau chimioterapiei pe aceste baze rămâne de investigat. În anumite situații, programele de tratament accelerat utilizând intervale de fracționare mai scurtă pot intensifica probabilitatea de control tumoral local. Au fost demonstrate fluctuații mari în radiosensibilitatea celulelor, pe măsura progresării lor în ciclul celular. De exemplu, hiperfracționarea (mai mult de 2 sau 3 fracții mici ale dozei de iradiere per zi) pot permite mai mult populației celulare tumorale de a fi iradiate într-o fază radio-sensibilă a ciclului de diviziune, decât în cazul tehnicilor convenționale, la care tratamentul este administrat doar o dată pe zi, pentru 5-6 zile pe săptămână.

Leziunile subclinice rămân o problemă majoră a controlului local și regional al bolii prin tehnicile de radioterapie. Există dovezi că o doză de 5.000 cGy, aplicați în 5 săptămâni, va controla minim sau subclinic maladia în cancerul celular scuamos al colului uterin, la peste 90% din paciente. Recidiva la nivelul peretelui pelvin este neobișnuită în stadiile I și IIa, în ciuda incidenței binecunoscute a ganglionilor pelvici pozitivi demonstrate la aceste paciente în timpul explorării chirurgicale.

De exemplu, hiperfracționarea (mai mult de 2 sau 3 fracții mici ale dozei de iradiere pe zi) pot permite mai mult populației celulare tumorale de a fi iradiate într-o fază radio-sensibilă a ciclului de diviziune, decât în cazul tehnicilor convenționale, la care tratamentul este administrat doar o dată pe zi, pentru 5-6 zile pe săptămână.

Leziunile subclinice rămân o problemă majoră a controlului local și regional al maladii prin tehnicile de radioterapie.

9.6.4. Tehnici combinate de tratament

Combinațiile potențiale pentru evaluare includ tratamentul local al cancerului ginecologic primar prin chirurgie și/sau radioterapie, cu utilizarea radioterapiei sau chirurgiei pentru tratamentul ganglionilor limfatici regionali. Suplimentarea acestui program cu polichimioterapie, împreună cu potențialul ei de control subclinic și clinic al maladii la distanță, reprezintă un concept important și semnificativ. Succesul acestor combinații va varia în funcție de fiecare localizare a bolii canceroase la nivelul aparatului genital și va depinde de incidența eșecului și morbiditatea asociată fiecărei metode de tratament.

În timpul tratamentului combinat pot apare probleme semnificative. Descreșterea răspunsului imun, supresia măduvei și slăbiciunea generală pot afecta rezultatele obținute, în condițiile unui control impropriu și a unei administrări incorecte a tratamentului. Totuși, rezultatele obținute prin aceste programe depășesc riscurile mai sus enumerate. Secvențializarea optimă a radioterapiei și chimioterapiei poate varia de la localizare la localizare.

9.6.5. Hipertermia (termoterapia) constă în utilizarea căldurii în terapia cancerului, concept care, de altfel, nu este nou. Sunt observații foarte vechi consemnate în papirusurile egiptene antice care se referă la această modalitate terapeutică încercată sau abandonată de-a lungul vremii. Primul aparat care a utilizat

căldura în terapia cancerului datează din 1891 (M.D. Palma). După descoperirea razelor X și a radioactivității, iar apoi introducerea lor cu succes în tratamentul cancerului, s-a constatat că această metodă, deși valoroasă, totuși nu poate steriliza toate cancerurile. Astfel, cercetările privind hipertermia au fost reluate între anii 1960-1970 și au fost puse bazele biologice ale acestei metode de tratament. Hipertermia a fost mai întâi introdusă experimental și apoi în clinica umană, nu însă fără dificultate.

Abia după 1980, tehnologia a înregistrat progrese, permițând experimentarea fără riscuri pentru bolnav a acestei metode, cu unele rezultate bune, care în prezent atrag atenția și asupra acestei posibilități terapeutice.

9.6.5.1. Date de termobiologie

Cercetările efectuate asupra unor culturi celulare tumorale și asupra unor tumori experimentale au demonstrat efectul citotoxic al căldurii. Acest efect s-a dovedit a fi variabil fiind dependent de nivelul temperaturii (*in vitro*, acesta apare semnificativ la peste 42°C), de creșterea temperaturii în tratamentul tumorilor maligne inoperabile, de durata expunerii (citotoxicitatea este mai mare pentru expunerile mai prelungite). Astăzi se admite că temperatura optimă la nivelul tumorii trebuie să fie de 42°C.

Rolul căldurii este încă controversat, mai ales după utilizarea a diverși agenți, care induc creșterea temperaturii în tratamentul tumorilor maligne inoperabile. Interesul față de acest domeniu a fost reactivat de dovezi recente ale regresiei tumorilor transplantate la șoareci obținute prin încălzire locală. O încălzire timp de o oră înainte sau după iradiere va reduce doza necesară controlului tumoral la animale. Rămân, însă, destule piedici în utilizarea clinică a combinației căldură-iradiere (înțelegerea incompletă a mecanismului de acțiune a căldurii asupra celulelor tumorale și celulelor hipoxice). Spre deosebire de iradiere, sensibilitatea celulei crește rapid pe măsura creșterii temperaturii, pentru a fi maximă în faza S.

Căldura este, de asemenea, mai eficientă în distrugerea celulelor hipoxice, decât a celulelor bine oxigenate, cu creșterea raportului oxigen (OER), pentru căldură mai mică decât 1,0. Prin urmare, hipertermia pare a fi mai eficientă împotriva celulelor mai puțin sensibile la iradiere.

Utilizarea hipertermiei în terapia cancerului se bazează pe diverse efecte biologice confirmate de mai multe studii *in vitro* și *in vivo*:

1. Hipertermia distruge exponențial celulele canceroase, ca o funcție de timp și temperatură, la peste 43°C.
2. Hipertermia distruge selectiv celulele tumorii aflate în faza S, celule din mediul acid și celulele slab nutrite.
3. Hipertermia acționează sinergic cu radiațiile ionizante, inhibând repararea ADN prin proteine de șoc, obținute prin căldură sau prin interacțiunea cu structurile membranei celulare.
4. Hipertermia acționează sinergic cu agenți citotoxici și poate învinge rezistența anumitor droguri, prin creșterea pătrunderii intracelulare a drogului, care inhibă mecanismele de reparare și crește acțiunea drogurilor.

Celulele normale sunt mai puțin sensibile față de cele tumorale. În plus, s-a constatat că sunt și linii celulare tumorale, care au o rezistență mai mare față de altele, care, dimpotrivă, sunt mai sensibile. Acest fenomen explică rezultatele terapeutice obținute de diverși autori și controversile care persistă în prezent. Efectul hipertermiei se datorează unor modificări de structură și permeabilitate la nivelul membranelor celulare, ale unor modificări cantitative și calitative ale proteinelor de transport celular, cât și ca urmare a modificărilor cantitative și calitative ale receptorilor celulari. Unii autori susțin că termoterapia influențează factorii de creștere tumorală. La aceasta se mai adaugă și faptul că neovascularizația tumorilor facilitează efectul termoterapiei. Astfel, celulele endoteliale ale acestor neovase sunt fragile și, deci, distrugerea lor prin căldură este mult mai rapidă, având ca efect necroza ischemică tumorală. De asemenea, vasele de neoformație tumorală nu au capacitatea de a se adapta la creșterea fluxului sanguin determinat de hipertermie. Această creștere a fluxului sanguin favorizează ruperea vaselor de neoformație cu apariția necrozelor tumorale.

9.6.5.2. Modalități tehnice de hipertermie

Pentru a se atinge o temperatură optimă terapeutică, de cel puțin 42°C în volumul tumoral s-au propus și realizat mai multe soluții tehnice, dintre care menționăm:

- **tehnici care utilizează undele electromagnetice** - în prezent s-au construit mai multe tipuri de aparate, cu ajutorul cărora se realizează un câmp electromagnetic ce înglobează tumora. Prin agitație moleculară rezultă căldură urmată de creșterea temperaturii locale, fără producerea ionizării. Termoterapia care folosește aceste aparate poate fi: interstițială sau brahiterapia, când sursa electromagnetică este plasată direct la nivelul tumorii (termoterapia invazivă); teletermoterapia (hipertermia neinvazivă) când sursa de căldură este plasată la o anumită distanță de tumoră;
- **tehnici care folosesc undele mecanice;**
- **hipertermia regională, de regulă în circulație extracorporeală;**
- **hipertermia regională.**

Cele mai mari dificultăți sunt legate de tehnicile de dozare a temperaturii la nivelul tumorii și la nivelul organismului.

Trialuri clinice utilizând radioterapia și hipertermia adjuvantă, cât și doar radioterapia au demonstrat o îmbunătățire a ratelor de răspuns parțial și complet a cazurilor în care s-a asociat iradierea și hipertermia. Ratele de răspuns complet în cazul iradierii singulare au fost de 30-40%, față de 70-80% în cazul tratamentului combinat.

Deși încălzirea structurilor pelvice profunde cu ajutorul echipamentului aflat în dotare este dificilă, tehnicile intracavitare, interstițiale, cât și de încălzire în profunzime, sunt analizate ca potențial adjuvanți pentru programul de radioterapie cu fascicul extern în tratamentul tumorilor genito-urinare și ginecologice.

Rezultatele indică un control local îmbunătățit, cât și o supraviețuire de lungă durată, în urma folosirii combinate a acestor tehnici, fără o creștere semnificativă a complicațiilor.

Activitățile de cercetare viitoare vor trebui să investigheze aspectele biomoleculare ale sensibilizării termice și distrugerii celulare, evaluarea efectelor hipertermiei și investigarea parametrilor fiziologici și de vecinătate ale tumorii, cât și reacția lor la căldură.

9.6.6. Iradierea intraoperatorie

În ultimii zece ani, radioterapia intraoperatorie s-a bucurat de o atenție tot mai crescută. Se pare că această modalitate de tratament oferă avantaje teoretice radioterapiei convenționale cu fascicul extern în combinații cu chirurgia, pentru tratamentul neoplasmelor dificil de controlat. Deși radioterapia intraoperatorie este încă considerată un procedeu terapeutic investigational, majoritatea terapeuților sunt de acord că ea este realizabilă în diverse localizări anatomice din abdomen, pelvis, cap și gât, creier, torace, țesuturi moi.

Ideea de bază a radioterapiei intraoperatorii este utilizarea intraoperatorie a conurilor alese pentru a se potrivi cu mărimea tumorii, folosind fascicule de electroni de energii variate în funcție de grosimea tumorii.

În viitorul apropiat, vor fi efectuate studii clinice care vor urmări tratamentul combinat al carcinoamelor local avansate rectale și gastrice, cât și al celor pelvice. Aceste studii vor trebui realizate folosind criterii uniforme pentru aprecierea extensiei tumorii, procedurile chirurgicale, modalitatea de radioterapie și urmărirea controlului local tumoral, al celui la distanță, și a toxicității.

9.6.7. Căi de administrare a combinației de chimioterapie sau anticorpi monoclonali marcați cu radionuclizi și radioterapie.

Descoperirea de noi droguri în ultimii ani a crescut valoarea ratelor de răspuns la chimioterapie. Încercări de creștere a activității antineoplazice prin concentrare de droguri la locul tumorii au inclus și administrările intracavitare sau intraarteriale. Administrarea prin infuzie intravenoasă continuă a fost încurajată de date experimentale obținute *in vitro*, care au arătat că efectul citocidal al agenților chimioterapeutici antineoplazici, cât și al unor modificatori ai răspunsului biologic este legat nu numai de concentrația drogurilor, dar și de durata lor de contact cu celulele maligne.

Studii recente de faza II efectuate de Rosenthal, Rotman și colab. au sugerat efecte antineoplazice sinergice ale radioterapiei cu o infuzie continuă cu adriamicin pentru sarcoamele țesuturilor mai selective și hepatoame, cât și în cazul asocierii radioterapiei cu infuzie de cisplatin, pentru unele carcinoame celulare scuamoase avansate.

Aceste observații au inițiat o arie largă de investigații în chimioterapia intraarterială și chimioterapia intravenoasă cu iradiere și în administrarea intraarterială a anticorpilor monoclonali marcați cu radionuclizi. Rezultate recente indică asocieri ale acestor administrări cu un control local/regional îmbunătățit, la fel ca și supraviețuirea.

9.6.8. Terapia fotodinamică (PDT)

A fost investigată în amănunt în ultima vreme, deși conceptul de sensibilizare activată de lumină producând moartea unei celule specifice sau nespecifice nu este nou. Procedeu a fost folosit în 1900 când s-a realizat combinarea acridinei și luminei pentru distrugerea parameciului; prima utilizare oncologică a fost în 1903, când eozina și lumina au fost folosite în tratamentul cancerului pielii. În perioada care a urmat, au fost utilizate mai multe substanțe chimice pentru obținerea citotoxicității induse fotochimic.

Începând cu anul 1911 și odată cu experimentele lui Hauseman cu hematoporfirină (HP) fotosensibilizatorii pe bază de porfirină au cunoscut o dezvoltare continuă.

La sfârșitul anilor '40 s-a constatat că HP se poate concentra selectiv sau poate fi reținută preferențial în țesuturile maligne. Lipson a îmbunătățit proprietățile de localizare tumorală ale HP sintetizând o hematoporfirină derivată HPD (59). Gregorie a extins observațiile lui Lipson, demonstrând că HPD este reținut într-un procent mare de carcinoamele scaumoase și adenocarcinoame. Dougherty a descris între anii 1970-1980 observațiile sale asupra mecanismului și aplicațiilor bazat pe DT pentru tratamentul diverselor neoplasme umane. Pentru majoritatea pacienților luați în studiu, tratamentul convențional a eșuat sau a fost refuzat. Primele trialuri au fost concepute pentru dezvoltarea tehnicilor de tratare a anumitor localizări anatomice particulare și pentru a aduna informații referitoare la doze, toxicitate și răspuns.

Mecanismul terapiei fotodinamice necesită prezența simultană pentru realizarea efectului său citotoxic a trei componente: sensibilizatorul, lumina și oxigenul. PDT este un proces oxidativ fotochimic dependent de oxigen (care nu trebuie confundat cu tehnicile laser) incluzând laserul cu carbon, dioxidul sau laserii cu granat-neodymium-ytriu aluminiu. Tehnicile laser sunt asociate cu căldură pentru a produce o acțiune de uscare-tăiere.

Lungimea de undă a sensibilizatorilor utilizați stabilește spectrul de lumină specific și adâncimea la care se obține efectul terapeutic prin terapia fotodinamică. PDT pare o modalitate de tratament a cancerului primar, mai interesantă decât tehnicile laser, în primul rând pentru că oferă o selectivitate tumorală datorată retenției (fixării) sensibilizatorului selectiv, prin comparație cu concentrațiile sensibilizatorului în țesutul normal. Citotoxicitățile diferențiate separă PDT de alte forme de tratament pe baze chimice ale cancerului.

Terapia fotodinamică a fost utilizată și în tratamentul afecțiunilor maligne ginecologice, mai ales în cancerul ovarian. Există multe relatări în literatura de specialitate care descriu cazuri de recidive ale cancerelor ginecologice sau ale pielii, după tratamentul convențional.

PDT reprezintă deci o altă modalitate de tratament a cencerelor umane. Datorită răspunsurilor bune, cu o toxicitate acceptabilă, care au fost obținute la pacienți, continuă investigațiile în domeniu, în vederea definirii principalelor localizări care pot beneficia de acest tratament și tehnicilor cele mai adecvate.



Protocoalele terapeutice pentru cancerul colului uterin

Stadiul O:

- femei tinere - conizație;
- femei peste 35 de ani - histerectomie totală.

Stadiul IA:

- limfadenocolpohisterectomie;
- dacă se menține același stadiu pTNM - controale periodice;
- dacă stadiul pTNM este mai mare după limfadenocolpohisterectomie, se recomandă teleiradierea pelvină și curieterapie pe tranșa vaginală.

Stadiul IB:

- curieterapie endocavitară (uterină și vaginală);
- pauză 3–4 săptămâni, urmată de limfadenocolpohisterectomie;
- piesă nesterilă - teleiradiere pelvină postoperatorie;
- ganglioni invadați mai ales cei lomboaortici - chimioterapie adjuvantă și iradierea lanțului lomboaortic.

Stadiul II:

- iradiere preoperatorie (teleiradiere și curieterapie);
- pauză 3–4 săptămâni, urmată de limfadenocolpohisterectomie;
- piesă sterilă - controale periodice;
- piesă nesterilă - chimioterapie adjuvantă și suplimentarea dozei de iradiere pe zona nesterilizată;
- ganglioni limfatici lomboaortici invadați - iradierea lanțului lomboaortic.

Stadiul III:

- iradiere externă și curieterapie;
- pauză 3–4 săptămâni, urmată de laparotomie exploratorie (în caz de operabilitate - limfadenocolpohisterectomie tip IOB; în cazuri avansate, cu extensie laterală sau pelvis înghețat - abstenție chirurgicală);
- după laparotomie, suplimentarea dozei de iradiere și chimioterapie dacă funcția renală este bună;
- pentru tumorile cu extensie anteroposterioară, se poate practica exenterație pelvină, anterioară sau totală.

Stadiul IV:

- tratament paleativ;
- iradiere externă și curieterapie (dacă situația anatomică permite efectuarea acesteia);
- iradierea metastazelor;
- intervenție chirurgicală de necesitate;

Pentru femei tinere sau în stadii mai avansate se recomandă :

- sare de platină;
- cisplatin $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{săptămână}$, administrată cu cel puțin 1 oră înaintea iradierii, pe toată durata iradierii externe. Medicația antiemetică a constat în administrarea de Ondansetron (Zofran-Glaxo-Wellcome)
- iradiere externă până la doza de 3.600 cGy;
- biopsie de la nivelul colului uterin la această doză; dacă pe piesa de biopsie nu mai sunt celule tumorale se practică limfadenocolpohisterectomie;
- dacă piesa de biopsie mai conține elemente de malignitate, după doza de 3.600 cGy se va continua iradierea externă până la doza de 4.600 cGy;
- curieterapia endocavitară 1.000-2.000 cGy la punctul A;
- pauză 6-8 săptămâni, urmată de intervenție chirurgicală, constând din limfadenocolpohisterectomie.

Formele de cancer ale colului uterin sprainfectate necesită tratament cu antibiotice, deoarece infecția constituie un factor de radiorezistență. Se pot utiliza cefalosporine de generația a III-a (cefuroxim axetil - Zinnat, cefuroxim - Zinacef sau ceftazidim - Fortum)



Methotrexat-Ebewe

Fiole 500mg/5ml,
1000mg/10ml,
5000mg/50ml.

Antimetabolit de acid folic.

Puritate 99,61%.

Soluție stabilă gata preparată.

Eficacitate înaltă, toxicitate redusă.

Nu conține conservanți și aditivi.

Calciumfolinat-Ebewe

Comprimate 15mg,
Fiole 3mg/1ml,
30mg/3ml,
100mg/10ml.

**Antidot specific pentru methotrexat
(Citrovir sau Leucovorin).**

Soluție stabilă gata preparată.

2 forme: injectabil și oral

Puritate și eficacitate ridicate.

Concentrații înalte pentru carcinom colo-rectal.

Nu conține aditivi.

Reprezentanța pentru România

V.TARUS
RoAgencies

Bd. Unirii 23, bl.13, sc 1, ap.4, București 5
Tel/Fax 210.31.96, 312.23.61, 312.46.11
DEPOZIT: Str. Octavian 42, București 3,
Tel/Fax: 323.08.94, 323.08.69, 323.09.51
Distribuție prin DITA & Partners

TERRAPIA TUMORILOR



LANNACHER Austria

Vendal[®] retard

Morfină HCl orală retard

DUREREA

- Este cea care influențează calitatea vieții omului.
- Este cea care determină contactarea medicului.
- Este un semnal de alarmă.
- Este simptomul principal al unei boli.
- Este cea care influențează negativ parametrii și funcțiile vitale ale organismului: funcția cardiacă, respirația, tensiunea arterială.

LANNACHER Austria

Vendal[®] retard

Morfină HCl orală retard

- Morfină HCl orală cu eliberare retard.
- Formă galenică retard superioară.
- Utilizat în profilaxia durerii intense, epuizante în cancere.
- Dozare în concordanță cu intensitatea durerii.
- Bidisponibilitate crescută.
- Nivele plasmatiche adecvate pentru o durată de acțiune mare. Efect asigurat pe o perioadă de 12 ore prin eliberare retard.
- Concentrație serică maximă la 2-3 ore.
- Efecte secundare minime.
- Nu apar efecte cumulative și în consecință, nu se instalează depresie respiratorie.
- Posibilitatea instalării dependenței este foarte scăzută dat fiind forma retard orală.
- Necesitatea medicației asociate mult scăzută.
- PREZENTARE: tablete filmate:
 - 10 mg corespunzător la 7,5mg morfină
 - 30 mg corespunzător la 22,5mg morfină
 - 60 mg corespunzător la 45,0mg morfină
 - 100 mg corespunzător la 75,0mg morfină

Reprezentanța pentru România

V.TARUS
RoAgencies

Bd. Unirii 23, bl.13, sc 1, ap.4, București 5
Tel/Fax 210.31.96, 312.23.61, 312.46.11
DEPOZIT: Str. Octavian 42, București 3.
Tel/Fax: 323.08.94, 323.08.69, 323.09.51
Distribuție prin DITA & Partners

TERAPIA DURERII



Scanned with OKEN Scanner

I|| Eczacıbaşı | **Baxter**

Soluții Perfuzabile de Aminoacizi

● **FreAmine III® 8,5%** flacon 500ml

nutriție parenterală totală

- în cazurile în care tractul digestiv nu poate fi folosit, aportul de proteine este inadecvat, absorbția intestinală de proteine este deficitară;
- arsuri întinse;
- intervenții chirurgicale complexe;
- boli infecțioase severe.

● **HepatAmine® 8%** flacon 500ml

insuficiență hepatică cronică, encefalopatie hepatică

● **NephrAmine® 5,4% + histidină** flacon 500ml

insuficiența renală, azotemie post-operatorie

● **ProcalAmine® 3% +**

3% glicerină și electroliți flacon 500ml

administrare de scurtă durată pentru echilibrarea balanței de azot a organismului.

Reprezentanța pentru România

V.TARUS
RoAgencies

Bd. Unirii 23, bl.13, sc 1, ap.4, București 5
Tel/Fax 210.31.96, 312.23.61, 312.46.11
DEPOZIT: Str. Octavian 42, București 3,
Tel/Fax: 323.08.94, 323.08.69, 323.09.51
Distribuție prin DITA & Partners

Capitolul 10. Chemoprolifaxia cancerului colului uterin

10.1. Definiție

Colul uterin este un organ ușor de examinat, atât din punct de vedere clinic, cât și paraclinic. În prezent este elaborată o metodologie completă și complexă de descoperire a diverselor leziuni, care se dezvoltă la nivelul acestui organ. Cu alte cuvinte, depistarea leziunilor premaligne și maligne ale colului uterin este posibilă la acest sfârșit de secol. Dacă la aceasta se adaugă și progresele făcute în domeniul terapiei, ar trebui ca bolnavele care au dezvoltat un cancer la acest nivel să se vindece sau să aibă o durată de supraviețuire lungă fără semne de boală. Totuși, supraviețuirea în cancerul colului uterin nu depășește 40% la scară mondială. Aceasta poate fi explicată pe de o parte prin faptul că nu în toate țările metodologia *screening*-ului se aplică cu strictețe, din această cauză fiind țări unde diagnosticul se stabilește tardiv (cum de altfel se întâmplă și la noi în țară), iar pe de altă parte, evoluția cancerului colului uterin poate fi adesea imprezizibilă, chiar și în situațiile în care diagnosticul a fost stabilit timpuriu. De aceea, unii cercetători încearcă să reralizeze chemoprevenția (chemoprolifaxia), așa cum de altfel se încearcă și în alte localizări ale cancerului (glandă mamară, tub digestiv).

Chemoprolifaxia constă în utilizarea fie a unor agenți farmaceutici, fie a unor elemente micronutritive care au rolul de a preveni sau întârzia dezvoltării cancerului la populațiile sănătoase (175). Din grupul elementelor nutritive menționăm: folatul, carotenoizii, vitamina C și vitamina E; grupul substanțelor farmaceutice include: retinoizii, inhibitorii sintezei poliaminelor și medicamentele anti-inflamatorii nesteroidice (ibuprofen). Acești agenți sunt considerați ca antinițiatori și antipromotori în carcinogeneză. Chemoprevenția reprezintă de fapt una dintre posibilitățile de profilaxie primară, alături de înlăturarea factorilor carcinogeni din mediul înconjurător sau diminuarea efectelor acestora. În concepția unor autori, chemoprolifaxia concură și la profilaxia terțiară, în sensul că scade riscul apariției unui al doilea cancer primar sau a recidivelor după un cancer tratat (176).

În prezent se efectuează o serie de trialuri clinice care să demonstreze dacă această chemoprolifaxie este sau nu benefică.

Studiile de chemoprevenție implică:

- populații cu risc înalt de apariție a cancerului;
- substanțe sau medicația corespunzătoare intenției de profilaxie;
- cercetarea propriu-zisă incluzând cele 3 faze ale trialurilor clinice;
- utilizarea biomarkerilor auxiliari.

În aceste trialuri se includ 3 grupuri de bolnavi: cu risc înalt de a face cancer, dar fără a avea leziuni precanceroase, cu leziuni precanceroase și cu leziuni maligne anterioare cu risc înalt de a face un al 2-lea cancer primar sau recidivă după un cancer primar tratat. Includerea pacienților în grupul de risc înalt se bazează pe factorii genetici, stilul de viață și expunerea la factorii mediului înconjurător, istoria leziunilor precursore sau o combinație a acestor factori (176).

10.2. Mecanisme de acțiune

Femeile cu risc înalt pentru cancerul colului uterin, care pot beneficia de chemoprolifaxie, sunt cele care fie că au leziuni precanceroase, fie că sunt infectate cu tipuri de virusuri cum ar fi HPV-ul, cunoscut a avea un risc oncogenic înalt.

Se consideră că elementele micronutritive și unele medicamente anterior prezentate afectează procesele de carcinogeneză la nivel celular.

Betacarotenul, vitamina C și vitamina E se pare că joacă un rol important ca antioxidanți, în timp ce vitamina A preformată (retinolul) și folatii joacă un rol fiziologic central în reglarea diferențierii celulare. Folatul ar putea avea un rol în hipometilarea ADN-ului, care poate contribui la controlul normal al expresiei proto-oncogenelor. De asemenea, toate aceste vitamine par a avea proprietăți de creștere a imunității. Carotenoizii și vitamina E contribuie la creșterea imunității mediate celular.

Studii recente au arătat că bolnavele cu CIN și cancer invaziv al colului uterin prezintă o carență în betacaroten, această constatare sugerând posibilitatea utilizării lui în chemoprolifaxia cancerului colului uterin (178).

Cel mai important caroten este betacarotenul prezent în dietă. El este metabolizat în retinaldehidă și apoi transformat în retinol.

O grupă importantă de substanțe care ar putea fi folosită în chemoprevenția cancerului colului uterin este reprezentată de retinoizi. Astfel, sunt autori care au demonstrat că trans-retinolul este metabolizat intracelular prin reacții oxidative și de izomerizare la cel puțin 3 componenți activi de retinoizi, legați de activarea receptorilor acidului retinoic nuclear: acidul retinoic trans (tretinoin), acidul 3,4-didehidroretinoic și acidul 9-cis retinoic. Așa cum s-a arătat anterior, acțiunea retinoizilor este mediată prin intermediul receptorilor acidului retinoic nuclear. Se admite că activitatea antitumorală a retinoizilor se realizează prin inhibarea proliferării celulare sau prin inducerea diferențierii celulare, având ca efect final moartea celulei. Studiile efectuate de Delia au arătat că 4-HPR (N-retinamida - un analog al vitaminei A) poate acționa prin mecanisme distincte față de acelea ale acidului retinoic, inducând apoptozisul la nivelul celulelor premaligne sau maligne, fapt ce stă la baza utilizării acestui produs în studiile de chemoprolifaxie. Studii nutriționale au arătat că deficiențe ale vitaminei A cresc riscul relativ al apariției leziunilor scuamoase preneoplazice și neoplazice, aceasta susținând utilizarea agenților chemoprolifacți.

Retinoizii afectează HPV-ul prin mai multe mecanisme, respectiv, prin afectarea proteinelor E6 și E7 ale acestui virus. Bartsch și colab. (179) au demonstrat descreșterea expresiei ARN-ului mesager al HPV-ului în prezența acidului retinoic. Acidul retinoic poate mări secreția factorului de creștere transformat-beta («*transforming growth factor-beta*» - TGF-beta) în celulele infectate cu HPV. Acest factor de creștere poate supresa expresia proteinelor E6 și E7 în celule epiteliale cervicale. Astfel, determinarea acestui factor poate servi ca marker al răspunsului.

Angiogeneza joacă un rol important în creșterea neoplasmelor. Creșterea tumorală peste o anumită mărime este dependentă de formarea unei noi rețele vasculare necesară pentru aprovizionarea cu oxigen și substanțe nutritive. Acidul

trans retinoic, acidul 13-cis retinoic și acidul 9-cis retinoic au demonstrat proprietăți antiangiogenice. Deci inhibarea angiogenezei poate fi unul dintre mecanismele antitumorale ale retinoizilor.

Folatul, în special folatul eritrocitar, a fost descoperit a fi deficitar la bolnavele cu CIN, comparativ cu lotul de control, aceste date stând la baza suplimentării folatului și utilizării lui ca agent chemoprolifactic (180). Acidul folic acționează ca o coenzimă în sinteza ADN-ului, în creșterea celulară normală, proliferare și diferențiere. Pietrantonì și colab. au studiat reglarea expresiei oncogenei HPV-ului prin acidul folic. Ei au studiat expresia oncogenelor c-fos, c-jun și E6HPV în liniile celulare Caski tratate cu acid folic și au găsit o diminuare a expresiei c-fos și c-jun când concentrația folatului utilizat a depășit 100nM. Similar, expresia proteinei E6 a fost diminuată la concentrații de folat depășind 100nM.

Alfa-difluorometilornitina este un inhibitor ireversibil al ornitin decarboxilazei. Ea constituie cheia în biosinteza poliaminelor (putresceina, spermidina și aspermina) și este considerată ca o proto-oncogenă prezumtivă crucială pentru reglarea creșterii și transformării celulare. Blocarea endogenă a ornitin-decarboxilazei a oprit transformarea fibroblastelor de șobolani prin oncogenă v-src sensibilă la temperatură. Scopurile utilizării alfa-difluorometilornitina pentru blocarea transformării directe a poliaminelor sunt: inhibarea transformării sub influența unui câmp de cancerizare și îndepărtarea celulelor deja transformate prin apoptozis. S-a arătat că alfa-difluorometilornitina reduce creșterea liniilor celulare de cancer cervical, în absența HPV-ului.

Medicamentele anti-inflamatorii nesteroidice au o acțiune chemoprolifactică și joacă un rol în controlul proliferării celulare neoplazice, non-neoplazice și a funcției imune prin inhibarea biosintezei prostaglandinelor endogene, mai ales cele aparținând grupului E care constituie un factor ce stimulează carcinogeneza. Unii autori folosesc anti-inflamatorii nesteroidice în chemoprolifaxia cancerului colului uterin. Cu toate acestea, sunt necesare studii aprofundate care să verifice această ipoteză.

Chemoprolifaxia aplicată în cancer în general și în particular în cel al colului uterin este un deziderat al viitorului, fiind necesare studii ample pe grupe populaționale semnificative din punct de vedere statistic, care să demonstreze că într-adevăr folosirea acestor agenți profilactici este benefică și justifică costul adesea important.

BIBLIOGRAFIE

1. Adam E; Kaufmann R.H.; Adler-Storthz K.; Melnick J.L.; Dreesman G.R.; 1985. A prospective study of association of herpes simplex virus and human papilloma virus infection with cervical neoplasia in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Int. J.Cancer*- 35:19.
2. Alessandrescu D.; Georgian M.; Bedivan M. *Colposcopia*. Editura Medicală, București, 1984.
3. Averette H.E.; Nelson J.H.; Hoskins W.J.; Boyc J.G.; Ford J.H.; 1976. Diagnosis and management of microinvasive (stage Ia) carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 38:414.
4. Averette H.E.; Sevin B.U.; Bell J.; Lovecchio J.; Donato D.M.; 1985. Surgical staging of cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 6:20.
5. Band J.; 1984. Quoted from Fluhmann C.F.; 1961. The cervix uteri and its diseases. *Sounders Philadelphia JAMA*, 138:1138.
6. Bantselis J.G.; Ullery J.C.; 1971. Diagnosis and management of stage Ia (microinvasive) carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. Gynecol.* 110:984.
7. Barron B.A.; Richart R.M. *Cancer*. Philadelphia 1971. 27, pag. 979-986
8. Bălănescu I.; Maior E.; Parisa D.; Faibis S. Neoplasmul colului uterin restant; probleme de diagnostic și rezultate terapeutice. *Revista de Obstetrică și Ginecologie*, 1985, nr.2 pag.159-173.
9. Begg A.C.; 1990. Cysplatin and radiation interaction probabilities and therapeutic possibilities. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 19, 1183-1189.
10. Begg A.C.; Hodgkiss R.J.; McNally N.J.; 1985. Fluorescent markers for hypoxic cells : a comparison of two compounds on three cell lines. *Br. J. Radiol.* 58:745.
11. Bellow S.C.; Berman M.L.; Lagasse L.D.; Petrilli E.S.; Costaldo T.W.; 1981. Survival after extraperitoneal pelvic and paraaortic lymphadenectomy and radiation therapy in cervical carcinoma. *Obst. Gynecol.* 57:90.
12. Benson W.L.; Norris H.J.; 1977. A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obst. Gynaecol.* 49:632.
13. Beral V. 1974. Cancer of the cervix : A sexually transmitted infection ? *Lancet* i:1037.
14. Berggren - Ann. J.Obst. Gynec., 1969, 105, pag.166-171.
15. Bigalow J.E.; Varnes M.; Astor M.B. , 1982. Non protein thiols and cellular response to drugs and radiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8:719.
16. Borgno G.; Bersani R.; Micheletti L.; Barbero M.; Trivelli M.R. 1988. Colposcopic findings before sexual activity. *The Cervix and Lower Female Genital Tract.* 6:69.
17. Boyd J.T.; Doll R. *Brit. J Cancer.* 1964. 18, pag.419-434.
18. Boyes D.A.; Worth A.J.; 1981. Treatment of early cervical neoplasia : definition and management of preclinical invasive carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 12:317.
19. Buchsbaum H.J., 1972. Paraaortic lymph node involvement in cervical carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113:942.
20. Buchsbaum H.J., 1979. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133:814.
21. Buckley J.D.; Doll R.; Harris R.W.C.; Vessy M.P.; Williams P.T.; 1981. Case- control study of husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. *Lancet* ii :1010.
22. Burghardt E.; 1991. *Colposcopic- Cervical Pathology* .Thieme Medical Pubiches.
23. Burghardt E.; Ostor A.G., 1983. Site and origin of scuamous cervical cancer : A histomorphologic study. *Obstet. Gynecol.* 62:117.
24. Burghardt E.; Pickel H.; Haas J. Prognostic factors and operative treatment of stages Ib to IIB cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156:988 - 996, 1987.
25. Barillot I.; Horiot J.C.; Pigneux J.; Schraub S.; Rosan R.; Daly N.; Bolla M.; Porquier H. Carcinomes du col uterin de la femme jeune : etude du groupe cooperateur francais. - *Bulletin du cancer*; vol. 81/ nr.4 - 1994.
26. Bunton L. A.; Reeves W.C.; 1989. Parity has a risk factor for cervical cancer. *Am.J. Epidemiol.* 130:406.
27. Bush R.S.; 1984. Current status of treatment of localised diseases and future aspects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10:1165.
28. Carlson R.W.; Sikik B.J.; Gandara D.R.; Hendrickson C.G. 1991 . Late consolidative radiation therapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer. *Cancer* 68, 948-958.



29. Chiricuță I. Operații radicale în chirurgia ginecologică. Ed. Dacia, Cluj, 1980, pag.618-980.
30. Chiricuță I.; Munteanu S.; Rîșca M.; Simu G. Cancerul colului uterin. (Cap. Cancerul colului uterin restant) Ed. Dacia, Cluj, 1972, pag.300-303.
31. Clark B.; Sohami L.; Roman T. - Rectal complications in patients with carcinoma of the cervix treated with concomitant cisplatin and external beam irradiation with high dose rate brachytherapy : a disimetric analysis.
32. Concke P.A.; Paschoud N. La cinetique cellulaire tumorale : aspects cliniques. Bulletin du Cancer - Radiotherapie, vol.80. nr.4 - 1993, pag. 433.
33. Coppleson M. 1970. The origin and nature of premalignant lesions of the cervix uteri. Int. J. Gynecol. Obstet. 8:539.
34. Coppleson M.; Monaghan I.; Morrow P.; Tattersall M. Gynecologic Oncology. Chiurchill Livingstone, 1992.
35. Coppleson M.; Reid B. Preclinical carcinoma of the cervix uteri. Ed. Pergamon, Oxford 1967.
36. Coreen A.E.; Brouadwater J.R.; Hancock J.A. 1969. After loading vaginal ovoids. Am. J. Roentg. 105:609.
37. Corfmen P.A.; Richart R.M. 1965. Cervical carcinogenesis. Am.J.Obstet. Gynecol 93:753.
38. Criasman W.T.; Fetter B.F.; Clarke - Persondl; Kaufmann L.; Parker R.T. 1985. Management of stage Ia carcinoma of the cervix. Am.J.Obstet.Gynecol. 153:164
39. Cuelieu D.; Leblanc E.; Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in staging of early carcinoma of the cervix. Am.J.Obstet. 164:579 - 581., 1991.
40. Cummings B.J.; Keane T.J.; O ' Sullivan B.; Wong C.S.; Catton C.N. Epidermoid anal cancer : Treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int.J.Radiat. Oncol. Biol. Phis. 21:1115 - 1125, 1992.
41. Cunningham D.E.; Streiker J.A.; Velcley D.E.; Chan C.K. Routine clinical estimation of rectal, rectosigmoidal and bladder doses from intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 7:653 - 660, 1981.
42. Delclos L.; Fletcher G.H.; Sampiere V.; Grant W.H. , 1978. Can the Fletcher gamma ray colpostat system biextrapolated to other sysistems. Cancer 41:970.
43. Denekamp J.; Hill S. Angiogenic attack as a therapeutic strategy for cancer. Radiother. Oncol. 20:103-112, 1991.
44. DeVita V. Principles and Practice of Oncology. Lippincott Company , 1989.
45. Dewit L., 1987. Combined treatment of radiation and cis-diamminedichloroplatinum: a review of experimental and clinical data. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 13, 403-426.
46. Dische S.; Chassagne D.; Hope-Stone H.F. A trial of Ro 03-8799 (pimonidazole) in carcinoma of the uterine cervix : An Interim . Report from the Medical Resarch Council working party on advanced cancers of the cervix. Radioth. Oncol. 26:93 - 103, 1993.
47. Dolbs J.; Barrett A. Practical Radiotherapy Planning. Edward & Arnold . London 1987, pag. 199-202.
48. Douple E.B.; keynote address : platinum-radiation interactions. NCI. Monogr. 6 :315 - 319, 1988.
49. Douple E.B.; Richmond R.C. Platinum complexes as radiosensitizers of hypocsic mammalian cells. Br. J. Cancer. 377 (supl.III) : 98-102, 1978.
50. Drăgan V.; Trestioranu Al.; Popovici O. Treitement radiobiologique et radio-chirurgical des cancers du col restant apres histerectomie subtotale. Radiobiologie & Radioterapie, Berlin 1962, III, pag.339.
51. Duțu R. Diagnosticul morfologic al carcinoamelor. Ed. Medicală, 1985, pag.312-336.
52. Fenton J.; Chevet S.; Asselain B. Le cancer invasiv du col uterin de la jeune femme : etude retrospective de 236 cas. Bull. Cancer 1990, 77:109 - 116.
53. Fletcher G.H. 1973. Textbook of radiotherapy (IInd ed.) Lea & Hebiger, Philadelphia.
54. Fletcher G.H. 1962. Supervoltage radiotherapy for cancers of the uterine cervix. Br.J.Radiol.35:5.
55. Fletcher G.H.; Brown T.C.; Rutledge F.N. Clinical significance of rectal end bladder dose measurements in radiumtherapy of cancer of the uterine cervix. Am.J.Roentgenol. 79:421-450, 1958.
56. Fowler J.; Carter J.; Carlson J. Limph node yield from laparoscopic lymfadenectomy in cervical cancer. Gynecol.Oncol. 49:129. 1993.
57. Fluhmann C.F. 1961. The cervix uteri and its diseases. Philadelphia : Sanders.
58. Ghilezan N. Cobaltoterapia , Ed.Medicală 1983.

140. Terada K.J.; Morley G.W.; Roberts J.A. 1988. Carcinoma of the cervix with lymph node metastases. *Gynecol.Oncol.* 31:389.
141. Thames H.D.; Hendry J.H. Fractionation in Radiotherapy. Ed. Taylor & Francis (Printers) Ltd. 1987, pag.211-215; 183-254; 82-208.
142. Thomas W.; Eifel P. Smith L. Bulky endocervical carcinoma : a 23 - year experience. *Int.J. Radiat. Oncol.Biol.Phys.* 23:491 - 499, 1992.
143. Touboul E.; Lefranc J.P.; Blondon J. Preoperative radiation therapy and surgery in the treatment of bulky squamous cell carcinoma of the uterine cervix (stage Ib, IIa and IIb operable tumours). *Radiother. Oncol.* 1992, 24:32-40.
144. Tubiana M. 1989. The combination of radiotherapy and chemotherapy : a review. *Int.J.Radiat.Biol.* 55(4), 763-774.
145. UICC. Technical report series, vol.41. Cancer risks by site. Geneve 1980.
146. Utley J.F.; von Essen C.F.; Horn R.A.; Moeller J.H. High dose - rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol.Biol. Phys.* 10:2259-2263., 1984.
147. Van Lancker M.; Storme G. Prediction of severe late complications in fractionated high dose-rate brachy therapy in gynecological applications. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 20:1125-1129; 1991.
148. Van Nagell J.; Greenwell N.; Powell D.F., Donaldson E.S.; Hanson M.B.; Gay E.C. 1983. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 145:981.
149. Verreaout R.; Mandelson M.; Shy K. 1989. A case control study of diet and invasive cervical cancer. *Int. J.Cancer.* 43:1050.
150. Wallner K.E.; Li G. Effect of cisplatin resistance on cellular radiation response. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1987; 13:587-591.
151. Walsh J.W.; Golperud D.R.; 1981. Prospective comparison between clinical and CT staging in primary cervical carcinoma. *A.J.R.* 137:997.
152. Watson E.R.; Dische S.; Cade J.S. Hyperbaric oxygen and radiotherapy : A Medical Research Council trial in carcinoma of the cervix. *Br.J.Radiol.* 51:89- 887, 1978.
153. Waterhouse J.; Shanmugaratnam D.; Calum M. Cancer incidence in five continents. Vol.II. Ed. IARC Scientific Publications nr.42, International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1982.
154. Webb M.J.; Symmonds R.E. Wertheim hysterectomy. A reappraisal. *Obstet. & Gynecol.* nr.54, 1979, pag.140.
155. Winbush P.R.; Fletcher C.H. Radiation therapy of carcinoma of the cervical stump. *Radiology*, nr.93, 1969 pag.655-658.
156. Wolf J.P.; Lacour J.; Chassagne D.; Berend M. Cancer of the cervical stump. *Studii of 173 patients. Obstet. & Gynecol.* nr.39, 1972, pag.10-16.
157. Wynder E.L. Epydemiology of carcinoma in situ of cervix. *Obstet & Gynecol.* nr.24, 1969, pag.697.
158. Zwelling L.A.; Michaels S.; Schwartz H. 1981 DNA-cross linking as an indication of sensitivity and resistance of mouse. L. 1210 Leukemia in cis-diamminedichloroplatinum(II) and L-phenyllaloinine mustard. *Cancer* 41, 640-649.
159. Neshat, C.R.; Burrell; M.O.; Neshat; F.R.; B.B. - Laparoscopic radical hysterectomi with para-aortic and pelvic node dissection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166; 864.
160. Childers; J.M.; Hatch; K.D.; Tran; A.N.; Surweit, E.A. - Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet. Gynecol.*, 1993, 82;741-7.
161. Babak Edraki; B.; Schwartz; P. - Operative laparoscopy and the gynecologic oncologist: commentary and review. *Cancer*, 1995, 76; 10-1987.
162. Keng-Ling Chua; Anders Hjerpe - Persistence of human papillomavirus (HPV) infections preceding cervical carcinoma. *Cancer*, 1996, 77; 121-1.
163. Howard; W.jones - Impact of the Bethesda System. *Cancer*, 1995, 76;1914-10.
164. Schiffman; M.H.; Brinton; L.A. - The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer*, 1995, 76; 1888-10.
165. Richard; R.M. - Screening: The next century, 1995, 76; 1919-10.
166. Saegusa ; M.; Takano; Hashimura; M.; Yshoji; Y.; Okayasu; I. - The possible role of bcl-2 expression in the progression of tumours of the uterine cervix. *Cancer*, 1995, 76; 2297-11.
167. Won Park; T.; Fujiwara; H.; Wright; T.C. - Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer*, 1995, 76; 1902-10.

168. William J.Haskins, Carlos A Gerez, ROBERT C. Young Principles and practice of Gynecologic Oncology 1992 p.87 - 110.
169. Rian G, Barraïs M, Sheng ZN, Dunillard P, Chomme C. Somatic deletions and mutations of C-Ha ras gene in human cervical cancer. *Oncogene* 1988; 329 - 33.
170. Van Le, Stoerker J, Rinehart C, Fowler W.C. H-ras codon 12 mutation in cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 181 - 4.
171. Halb R.J. Buckley CH, Fox H, Williams P. Prognostic value of p53 expression in uterine cervical carcinoma. *J.Clin Pathol* 1992; 45: 594 - 6.
172. Meitra AB, Vundavalliv, Murty VS et al Genetic alterations at 5p 15: a potential marker for uterine cervix. *J.Natl Cancer Inst* 1995; 87:742 - 5
173. Meitra AB, Murty V.V, LIRG, Gratap M Luthra U R, R.S.C.. Allele specific analysis of cervical carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54:4481 - 87.
174. Lane D P p53 and human cancers. *Biochem J* 1994, 30:582 - 99.
175. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE., Lubet R, Doody LA, Surrogate endpoint biomarkers for phase II cancer chemoprevention trials. *J.Cell Biochem Suppl* 1994; 19:1 - 9.
176. Daly MB. The chemoprevention of cancer: directions for the future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:509 - 12.
177. Kelloff GJ, Malone WF, Boone CW, Steele VE, Doody LA. Intermediate biomarkers of precancer and their application in chemoprevention. *J.Cell Biochem Suppl* 1992; 16G:15 - 21.
178. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, Parazzini F, Francheschi S, Gentile A, et al. Dietary vitamin A and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988; 30:187 - 95.
179. Bartsch D, Boye B, Baust C, zur Hausen H, Schwarz E. Retinoic acid-mediated repression of human papillomavirus 18 transcription and different ligand regulation of the retinoic acid receptor beta gene in non-tumorigenic and tumorigenic HeLa hybrid cells. *EMBO J* 1992; 11:2283 - 91.
180. Butterworth CE Jr, Hatch KD, Macaluso M, Cole P, Sauberlich HE, Soong SJ, et al. Folate deficiency and cervical dysplasia. *JAMA* 1992; 267: 528 - 33.
181. Toma S, Mangiante PE, Margarino G, Nicolo G, Palumbo R: Progressive 13-Cis-Retinoic Acid Dosage in the Treatment of Oral Leukoplakia. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1992, 28B: 121 - 123.
182. Eduard E. Holdener, and Werner Bollag, *Current Opinion in Oncology* 1993, 5: 1059 - 1066.

Zofran
ondansetron

**Alinați
suferința
în timpul
tratării
cancerului**



GlaxoWellcome

Complex Hotel București
Luterană 2-4, Sc. C2, Et 3, Ap. 10, București
Tel./Fax: 210.85.82; 312.20.81; 312.13.08



**... nu puteți aștepta
rezultatele
laboratorului ...**

**... sunteți îngrijorat de
aparitia unor posibile
complicații**

De ce să riscați ?

În terapia **INFECȚIILOR
SEVERE**, viteza de acțiune
este esențială.

Fortum are un spectru
antimicrobian larg și vă
permite să acționați rapid
pentru prevenirea
complicațiilor.

Fortum se administrează la 12
ore, este bine tolerat, indicat
pentru pacienții de orice vârstă
și are un raport optim
cost-eficiență.

**Fortum vă oferă
rezultatele scontate în
terapia infecțiilor
grave.**

Fortum 1-2 g la 12 ore

FORTUM

IM/IV
CEFTAZIDIME

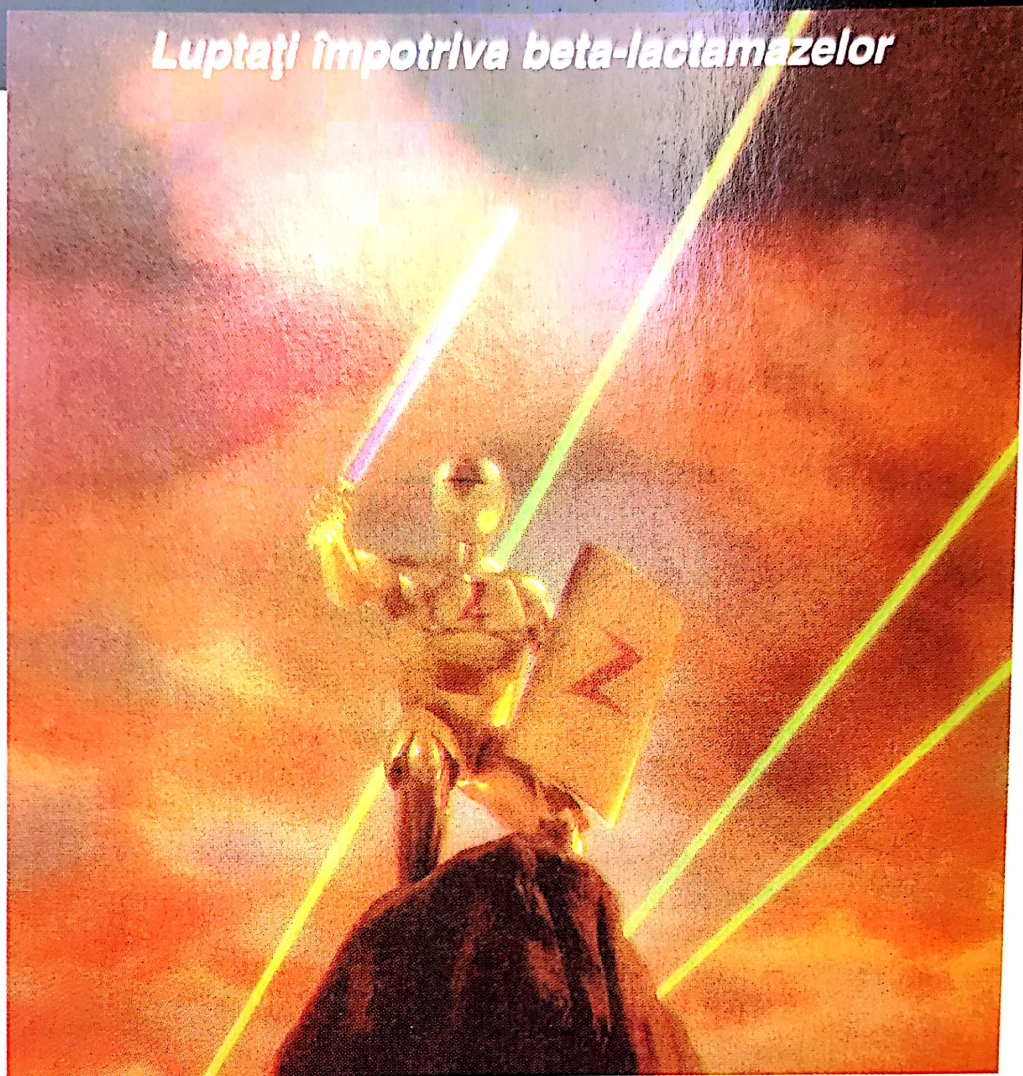
UNICA ȘANSĂ ÎN INFECȚII SEVERE

GlaxoWellcome

Complex Hotel București
Luterană 2-4, Sc. C2, Et 3, Ap. 10, București
Tel./Fax: 210.85.82; 312.20.81; 312.13.08

Viitorul este aici

Luptați împotriva beta-lactamazelor



- Puterea de care aveți nevoie pentru a dobândi succesul tratamentului
- Un tratament pe care îl veți aprecia
- Dozaj simplu: de 2 ori/zi

ZINNAT
cefuroxime axetil



GlaxoWellcome

Complex Hotel București
Luterană 2-4, Sc. C2, Et 3, Ap. 10, București
Tel./Fax: 210.85.82; 312.20.81; 312.13.08

**Forța în lupta împotriva suprainfecțiilor
în oncologie**

256

ZINACEF

Eficiență și spectru larg pentru reușita în chirurgia generală

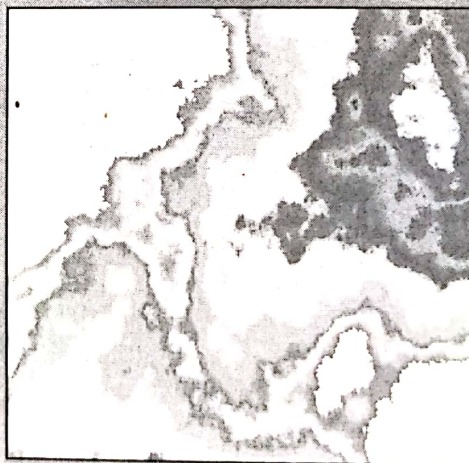


- Spectru larg de acțiune
- Foarte rezistent la beta-lactamaze
- Penetrare excelentă la locul infecției

GlaxoWellcome

Complex Hotel București
Luterană 2-4, Sc. C2, Et 3, Ap. 10, Buc.
Tel./Fax: 210.85.82; 312.20.81; 312.13.14





ISBN 973-97507-4-5



Scanned with OKEN Scanner